

**LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO
V OLOMOUCI**



KOGNITIVNÍ DOMÉNY A ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA

Disertační práce

Obor Neurologie

PhDr. Tereza Štecková

Olomouc 2014

Autorské prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracovala samostatně s použitím uvedené literatury.

V Olomouci dne 29. 5. 2014

PhDr. Tereza Štecková

Poděkování

Moje velké poděkování patří vedoucímu mé práce prof. MUDr. Petru Kaňovskému, CSc. a také prof. Ing. MUDr. Petru Hlušíkovi, Ph.D. za podnětné připomínky při realizaci této práce. Děkuji také Mgr. Jiřímu Hándlovi za trpělivou technickou podporu. Na závěr bych také ráda poděkovala všem, kteří mě během psaní práce podporovali.

PhDr. Tereza Štecková

Obsah

Úvod	9
OBEČNÁ ČÁST	
1 Úvod do roztroušené sklerózy	10
1.1 Historie onemocnění	10
1.2 Epidemiologie RS	11
1.3 Etiopatogeneze RS	15
1.4 Typy (formy) RS	15
1.5 Klinické příznaky	17
1.6 Farmakoterapie RS	19
2 Úvod do neuropsychologie	20
2.1 Historie neuropsychologie	20
2.2 Cíle neuropsychologického vyšetření	22
2.3 Kognitivní (poznávací) funkce	22
2.3.1 Pozornost	23
2.3.2 Paměť	23
2.3.2.1 Paměť sensorická neboli ultrakrátká	24
2.3.2.2 Paměť krátkodobá (pracovní či operační)	24
2.3.2.3 Dlouhodobá paměť	24
2.3.2.3.1 Paměť explicitní neboli deklarativní	24
2.3.2.3.2 Paměť implicitní neboli nedeklarativní	25
2.3.3 Řeč a jazyk	25
2.3.4 Myšlení	25
2.3.5 Vnímání (percepce)	26

2.3.6 Exekutivní funkce.....	26
2.4 (Neuro)psychologická diagnostika.....	27
2.4.1 Klasifikace psychodiagnostických metod	27
2.4.1.1 Klinické metody	27
2.4.1.2 Testové metody.....	28
2.4.1.2.1 Výkonové testy (testy schopností).....	28
2.4.1.2.2 Testy osobnosti.....	29
2.4.2 Neuropsychologické testy používané u RS	30
2.5 Neuropsychologická rehabilitace	32
2.6 Kognitivní domény a jejich poruchy u RS	34
2.6.1 Paměť.....	37
2.6.2 Třídění a rychlost zpracování informací	38
2.6.3 Pozornost	39
2.6.4 Exekutivní funkce.....	39
2.6.5 Fatické funkce a verbální fluence.....	40
2.6.6 Vizuospaciální funkce	40
2.6.7 Potenciální aspekty ovlivňující kognitivní výkon	40
2.6.7.1 Deprese.....	40
2.6.7.2 Únava.....	41
2.6.7.3 Vizuální a motorické poruchy.....	41
2.6.8 Potenciální aspekty ovlivňující sebesuzování kognitivních dysfunkcí u RS	41
2.7 Koreláty kognitivních dysfunkcí při zobrazení mozku u RS.....	43
2.8 Terapie kognitivních dysfunkcí	45
2.8.1 Farmakoterapie.....	45

2.8.2 Kognitivní rehabilitace u RS	48
SPECIÁLNÍ ČÁST	
3 Vlastní výzkum	49
3.1 Soubor	49
3.2 Metodika	51
3.3 Výsledky.....	54
3.4 Diskuze	62
4 Závěr	66
5 Souhrn	67
6 Summary	69
7 Literatura	71
8 Seznam publikací	95
8.1 Práce související s disertační prací	95
8.1.1 Původní vědecké publikace uveřejněné v recenzovaných vědeckých časopisech s IF.....	95
8.1.2 Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech	95
8.1.3. Seznam řešených grantů	95
8.2 Práce s tematikou neuropsychologie	96
8.2.1 Publikovaná abstrakta.....	96
9 Přílohy	97

Seznam použitých zkratek

BDI II	Beck Depression Inventory II
BICAMS	Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis
BRB	Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests
BVMT-R	Brief Visuospatial Memory Test – Revised
CIS	klinicky izolovaný syndrom
CNS	centrální nervový systém
CWT	Stroop Colour-Word Test
DSST	Digit Symbol Substitution Test
EDSS	Expanded Disability Status Scale
fMRI	funkční zobrazení magnetickou rezonancí
JLO	Judgment of Line Orientation test
L_Thal	levý thalamus
L_Thal_Frac	levá thalamická frakce
MACFIMS	Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis
MMSE	Mini Mental State Examination
MRI	zobrazení magnetickou rezonancí
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PPRS	primárně progresivní roztroušená skleróza

PRRS	progresivní-relabující roztroušená skleróza
RRRS	relabující-remitentní roztroušená skleróza
RS	roztroušená skleróza
R_Thal	pravý thalamus
R_Thal_Frac	pravá thalamická frakce
SPRS	sekundárně progresivní roztroušená skleróza
SSRI	selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
TMT	Trail making Test
TOL	Tower of London
TTP	Benton Test of Tactile Perception
VFT	Verbal Fluency Test
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
COWAT	Controlled Oral Word Association Test
CVLT II	California Verbal Learning Test II
SDMT	Symbol Digit Modalities Test

Úvod

Tématem mé disertační práce jsou kognitivní domény a roztroušená skleróza.

Obečná část práce je rozdělena do dvou celků. První část je věnována roztroušené skleróze (RS). Je v ní stručně vymezena její problematika, historie onemocnění, epidemiologie a etiopatogeneze. Je podán přehled forem roztroušené sklerózy a možnosti farmakoterapie. Druhá část je zaměřena na neuropsychologickou problematiku, obsahuje historický přehled vývoje oboru a popis jednotlivých kognitivních domén. Poskytuje informace o neuropsychologické diagnostice používané k odhalování kognitivních dysfunkcí, o jednotlivých kognitivních doménách a dysfunkcích vyskytujících se u RS a jejich terapii. V neposlední řadě uvádí, jak se odráží přítomnost kognitivní dysfunkce ve strukturálních změnách mozku při zobrazení magnetickou rezonancí.

Ve speciální části jsou prezentovány výsledky empirického šetření. Prvním cílem bylo neuropsychologickým vyšetřením zjistit, v jaké míře se objevují kognitivní dysfunkce u pacientů s klinicky izolovaným syndromem a relabující-remitentní formou roztroušené sklerózy s různou délkou trvání nemoci a porovnat je mezi sebou. Dalším cílem bylo potvrdit thalamickou atrofii na zobrazení magnetickou rezonancí. Finálním cílem bylo prozkoumat vztah mezi kognitivními poruchami a thalamickou atrofií u dvou podskupin pacientů s relabující-remitentní roztroušenou sklerózou a podskupinou pacientů s klinicky izolovaným syndromem.

Kognitivní poruchy jsou spojeny s výrazným snížením kvality života, proto jejich včasná diagnostika a následná rehabilitace umožňují kvalitnější sociálně-pracovní začlenění.

OBEČNÁ ČÁST

1 Úvod do roztroušené sklerózy

Roztroušená skleróza (RS) je choroba centrálního nervového systému, při níž dochází k demyelinizaci nervových vláken a ztrátě axonů (Havrdová et al. 2001) a řadí se mezi chronické autoimunitní onemocnění (Havrdová et al. 2013).

1.1 Historie onemocnění

První zmínky o potížích, které by mohly naznačovat onemocnění RS, se objevují ve středověku. Je zmiňována svatá Lidwina ze Schiedamu, která dle zpráv měla přechodnou ztrátu zraku, poruchy hybnosti, citlivosti a bulbární příznaky. I nelegitimní syn prince Augusta Frederika a Augusty Murray, Augustus d'Este (1794 – 1848), ve svém deníku podal nejen věrohodný popis nemoci RS, ale také vývoj jeho invalidity.

V uměleckých kruzích se s nemocí potýkal francouzský malíř Jacques Raverat (1885 – 1925), jemuž byla diagnóza RS stanovena až v roce 1914 ve Francii. U spisovatele Henricha Heineho se vedou spory, zda trpěl neurosyfilisem nebo RS.

Anglický psychiatr Alexander Burnfield v knize *Multiple Sclerosis: a Personal Exploration*, popisuje své vlastní zkušenosti s RS. Díky Sylvii Lawry (1916 – 2001) vznikla první *Association for the Advancement of Research of Multiple Sclerosis*. Ta byla později přejmenovaná na *National Multiple Sclerosis Society*. V roce 1967 vznikla zastřešující organizace *International Federation of Multiple Sclerosis Societies* (dnes *Multiple Sclerosis International Federation*).

Koncept patologie nemoci navrhl Giovanni Morgagni (1682 – 1771). Frerichs v roce 1849 popsal u pacientů sledovaných pro RS jejich patologické nálezy. V roce 1856 jeho žák Valentiner jako první označil za hlavní příznaky nemoci relapsy a remise a zmínil výskyt kognitivních změn.

Jean-Martin Charcot (1825 – 1893) jako první uvedl RS jako nozologickou jednotku a popsal klinicko-patologické korelace. Zasloužil se o popis klinické triády nemoci (nystagmus, dysartrie, ataxie).

Diagnostické metody se vyvíjely ruku v ruce s rozvojem vědeckých a technických poznatků. Již v roce 1891 začal provádět Heinrich Quincke lumbální punkci. Významnější přínos pro diagnostiku RS ovšem přinesla až metoda izoelektrické fokusace na agarovém gelu s imunoelektroforézou, což umožňuje detekovat jednotlivé třídy imunoglobulinů v séru i likvoru. Další pomocnou vyšetřovací metodou uvedenou do praxe Martinem Hallidayem a Ianem McDonaudem bylo v roce 1972 vyšetření evokovaných potenciálů – vizuálních (VEP), kmenových (BAEP), somato-senzotrických (SEP) a motorických (MEP).

Významným přínosem pro diagnostiku, monitoraci aktivity onemocnění a hodnocení účinnosti terapie je bezesporu magnetická rezonance, která je od roku 1981 používána v běžné klinické praxi (Havrdová et al. 2013).

1.2 Epidemiologie RS

Na výskytu onemocnění se podílí zřejmě celá řada vlivů. První příznaky se nejvíce objevují mezi 20. – 40. rokem života a nemocí jsou více postiženy ženy (cca 70 %) (Havrdová et al. 2013). Ramagopalan et al. (2009) ve své studii uvádí, že časný nástup menstruace zvyšuje riziko onemocnění RS a že předčasný porod pravděpodobně nepřispívá k etiologii RS (Ramagopalan et al. 2008). RS postihuje nejvíce indoevropskou rasu v mírném geografickém pásmu (Havrdová et al. 2005). Epidemiologickým průkopníkem byl J. F. Kurtzke, který rozdělil země podle prevalence na vysoce rizikové země (prevalence nad 30/100 000 obyvatel) a patří sem severní Evropa, sever USA, Kanada, jižní Austrálie a Nový Zéland, dále středně rizikové země (u nichž je prevalence 5 – 29/100 000 obyvatel) a jsou jimi jižní Evropa, jih USA, severní Austrálie) a země s nízkým rizikem (výskyt pod 5/100 000 obyvatel) (Kurtzke 1975). V současnosti se za země, u nichž je vysoká prevalence výskytu považují ty, kdy je více než 100 nemocných na 100 000 obyvatel (Havrdová et al. 2013). Toto výrazné zvýšení prevalence

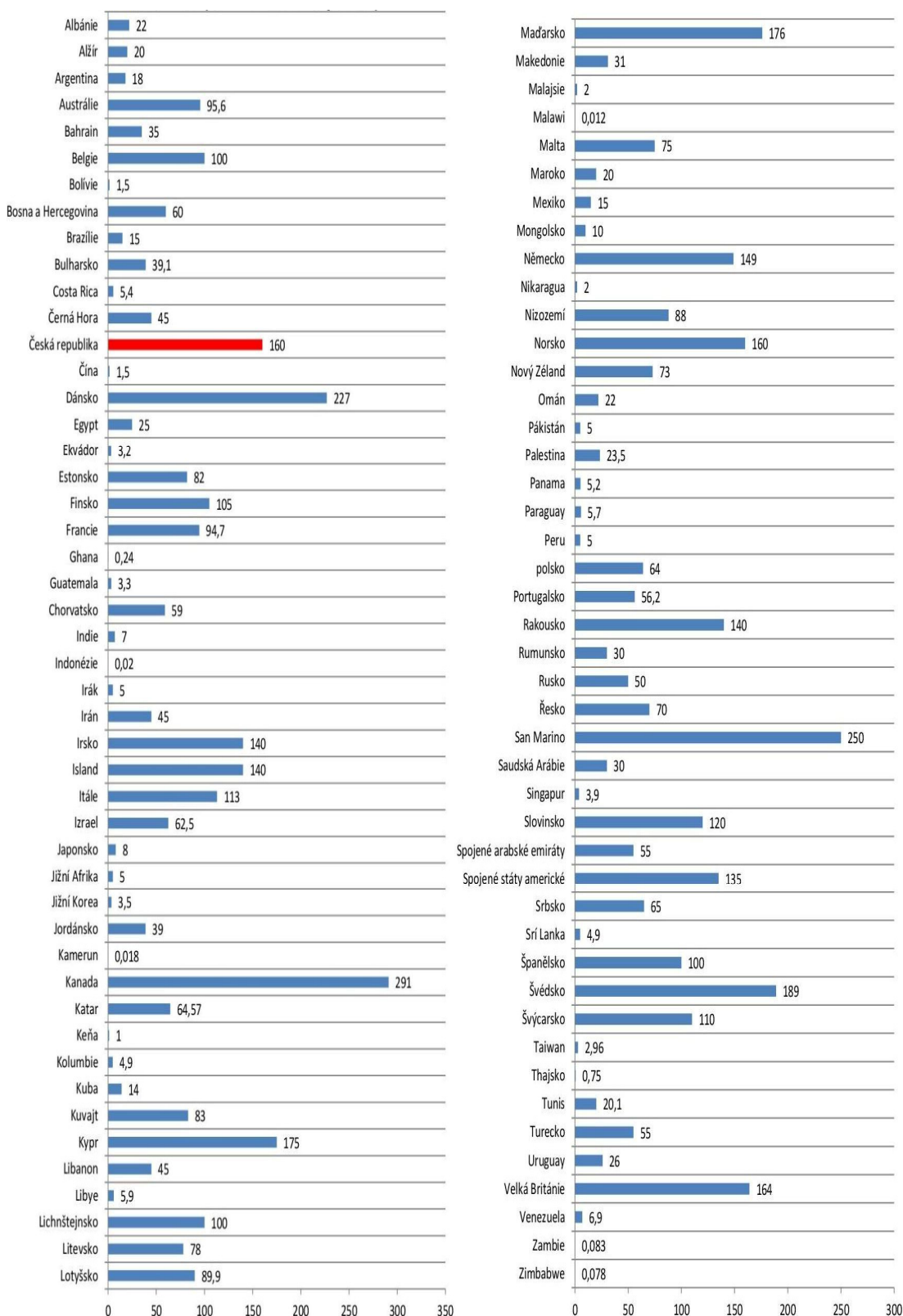
onemocnění v posledních 30 letech patrně souvisí i s rozvojem vyšetřovacích metod, kdy řada nemocných nebyla v minulosti správně diagnostikována. Metaanalýza prevalenčních studií Simpsona et al. (2011) potvrdila výraznou závislost výskytu RS na zeměpisné šířce. Nemalý vliv však také hraje genetika, poněvadž i v oblastech s vysokou prevalencí RS jsou etnika, u nichž se RS téměř nevyskytuje (např. Eskymáci, Japonci, aj.). Dalšími faktory uplatňujícími se pravděpodobně v etiopatogenezi RS jsou virové infekce, v poslední době se v této souvislosti hovoří především o viru Epstein-Barrové, nedostatku vitamínu D nebo kouření (Havrdová et al. 2001).

Současná prevalence RS v České republice je vyšší než se předpokládalo. Mezi lety 2008 – 2009 byl výskyt RS 160/100 000 obyvatel a incidence, která byla vypočítána podle nárůstu mezi lety 2000 – 2007 byla 11,7/100 000 obyvatel za rok (Vachová 2012).

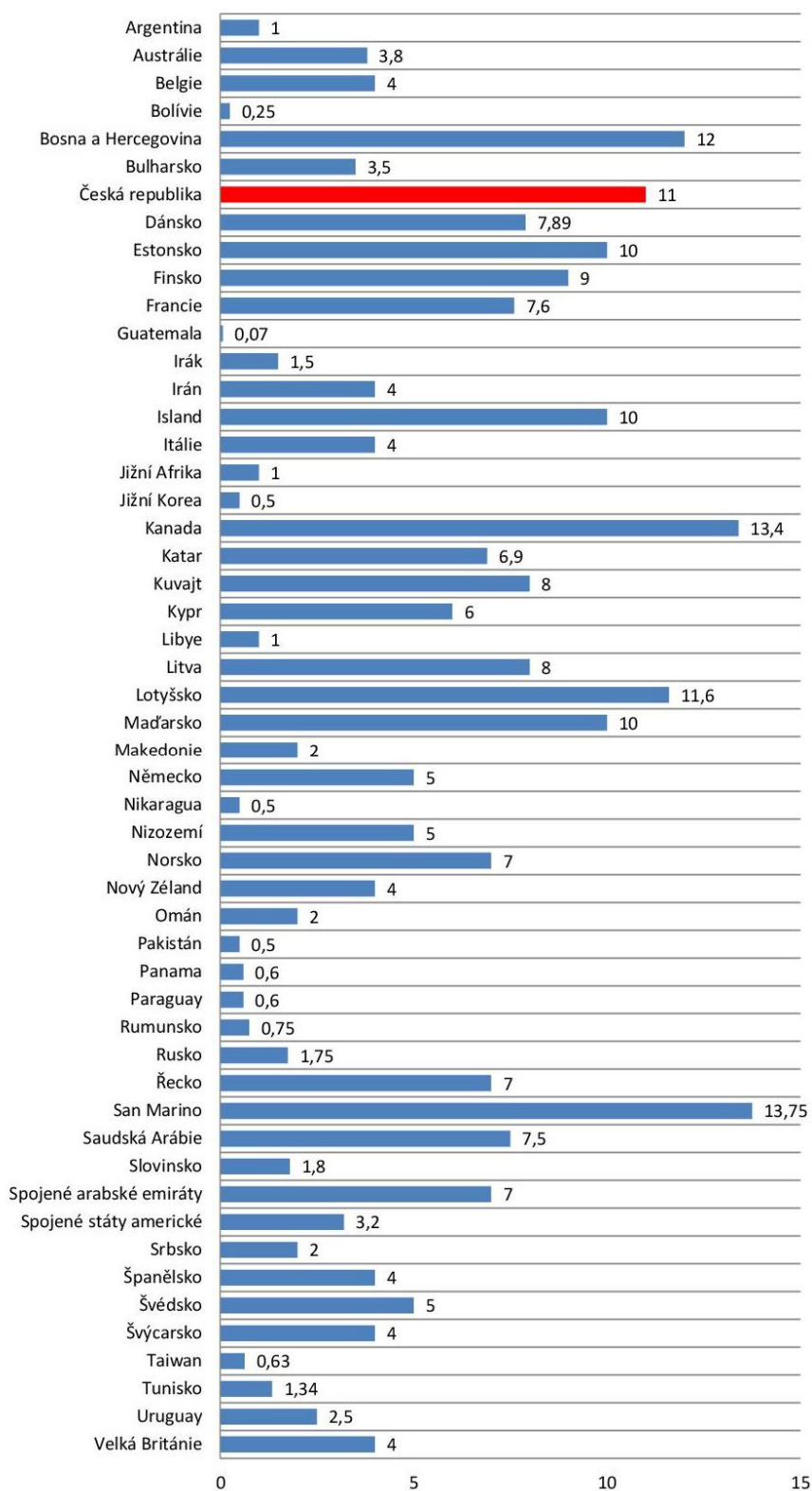
Pro ilustraci uvádím v následujících obrázcích celosvětovou prevalenci RS (obr. 1) a incidenci RS (obr. 2) v roce 2013 (World Health Organisation, Multiple Sclerosis International Federation).

Obr. 1 Prevalence RS ve světě 2013 na 100 000 obyvatel

(World Health Organisation, Multiple Sclerosis International Federation)



Obr. 2 Incidence RS ve světě 2013 na 100 000 obyvatel/rok
 (World Health Organisation, Multiple Sclerosis International Federation)



1.3 Etiopatogeneze RS

Patogeneze RS je charakterizována procesem zánětu a neurodegenerace. Onemocnění je pravděpodobně spouštěno imunitní reakcí na myelinu podobný epitop na periférii, což vede k tvorbě a aktivaci T-lymfocytů cílených na neidentifikovaný antigen (Kieseir, 2006). Pomnožené autoagresivní T-lymfocyty přestupují přes hematoencefalickou bariéru do CNS, kde produkují protizánětlivé působky, které aktivují jiné antigen-nespecifické T-lymfocyty a makrofágy. Na periférii aktivované B-lymfocyty rovněž přecházejí přes hematoencefalickou bariéru a produkují v CNS antigen-specifické protilátky namířené proti komponentám CNS, převážně myelinu. Na destrukci myelinu se podílí i komplementový systém (Havrdová et al. 2005). Dle posledních prací mají svůj vliv i kyslíkové a NO radikály, které vedou k alteraci funkce mitochondrií a následné histotoxické hypoxii. Tyto zánětlivé procesy vedou k fokální destrukci myelinu, poškození axonů a následné ztrátě neuronů.

Typickým nálezem jsou mnohočetné infiltráty v bílé hmotě mozkové, v nichž se nacházejí aktivované T-lymfocyty a makrofágy, v menší míře B-lymfocyty. Tyto plaky se vyvíjejí v čase. Postupně klesá počet zánětlivých elementů v ložisku a proliferací oligodendroglie nastává reparace myelinu, který ovšem není plnohodnotný, způsobuje zpomalení vedení vzruchu axonem, což má za následek klinický deficit. Po opakovaných vzplanutích zánětu dochází k významnějšímu poškození myelinu a axonů, apoptóze neuronů a následné atrofii CNS (Havrdová et al. 2005).

1.4 Typy (formy) RS

Klinicky izolovaným syndromem (CIS) bývá nazýván první klinický příznak onemocnění RS. Po další atace onemocnění již hovoříme o klinicky definované RS (Havrdová et al. 2008). V klinickém průběhu se vyskytuje buď akutní zhoršení neurologických symptomů, nebo postupná progrese neurologických funkcí, případně jejich kombinace (Havrdová et al. 2013). Atakou je myšlen vznik nových či zhoršením stávajících neurologických příznaků, jenž trvají nejméně 24 hodin a

nejsou provázeny horečkou. O progresi mluvíme tehdy, pakliže zhoršení objektivního neurologického nálezu trvá 3 – 6 měsíců (Havrdová et al. 2005). Lublin (2007) uvádí, že až 42 % atak zanechává trvalé následky, jež ovlivňují kvalitu života. Následující dělení forem RS dle Havrdové et al. (2013):

- Relabující-remitentní roztroušená skleróza (RRRS) – charakterizována recidivujícími atakami s úplnou či parciální regresí klinické symptomatiky. Na MRI je vysoká zánětlivá aktivita.
- Sekundárně progresivní roztroušená skleróza (SPRS) – ataky nejsou tak nápadné, dochází spíše k postupnému zhoršování neurologického deficitu. Většina pacientů přechází z RRRS do této formy po 10 – 20 letech trvání onemocnění.
- Primárně progresivní roztroušená skleróza (PPRS) – trvale narůstající neurologický deficit (především spastická paraparéza DKK) vedoucí k postupnému nárůstu invalidity. Převládá zde neurodegenerativní proces a ztráta oligodendrocytů i axonů a terapeuticky je málo ovlivnitelný.
- Progresivní-relabující roztroušená skleróza (PRRS) – vysoká zánětlivá aktivita společně s velkou mírou neurodegenerativního poškození. V období mezi relapsy pokračuje progrese neurologického poškození.
- Benigní roztroušená skleróza - termín se užívá tehdy, pakliže 15 let od prvního příznaku zůstává pacient bez neurologického deficitu. Tento termín vychází z hodnot EDSS, avšak nebere v potaz např. kognitivní změny, jež mají významný vliv na běžné denní aktivity a sociální začlenění nemocného. Correale et al. (2012) zjistili, že 80 % pacientů hodnocených jako benigní RS mělo závažný kognitivní deficit a progresi lézí na MRI.
- Maligní roztroušená skleróza – během krátké doby (týdnů až měsíců) dochází k těžké invaliditě nebo smrti nezávisle na terapii. Vysoká míra zánětlivých dějů je jak na zobrazení magnetickou rezonancí, tak i v mozkomíšním moku.

1.5 Klinické příznaky

K nejčastějším a většinou iniciálním symptomům RS patří zánět očního nervu (retrobulbární neuritida). Projevuje zamlžením či jednostrannou ztrátou vizu, výpadky v zorném poli (skotomy), bolestí za okem při pohybu bulbu a poruchou barevného vidění. V průběhu onemocnění postihne přibližně 30 % pacientů (Frohman et al. 2005). Někteří pacienti trpí tzv. Uhthoffovým fenoménem, kdy po větší fyzické zátěži, při zvýšené teplotě nebo při pobytu v horku dochází ke zhoršení vizu, jenž po odeznění vyvolávající příčiny ustupuje. K dalším klinickým příznakům dle Havrdové et al. (2013) patří:

- Senzitivní poruchy – bývají často podceňovány a bagatelizovány (hypestézie, anestézie, parestézie, hyperstézie, dysestézie). Radíme sem i bolest.
- Motorické poruchy – patří k velmi závažným symptomům a jsou nejčastější příčinou invalidity. Mohou být provázeny spasticitou a společně s chronickou únavou a depresí výrazně ovlivňují aktivity běžného denního života.
- Poruchy funkce mozkového kmene – patří sem okohybné poruchy (postihují až 75 % pacientů) často provázené diplopií, dále neuralgie trigeminu (šlehavá bolest v obličeji s vegetativním doprovodem – slzení, sekrece z nosu), paréza lícního nervu, dysfagie (poruchy polykání se vyskytují cca u 30 % pacientů (Fernandes et al. 2013), dysartrie (motorická porucha řeči) často doprovázená dysfonií (porucha tvorby hlasu).
- Mozečkové příznaky – bývají spojeny s horší prognózou onemocnění (Grasso et al. 2000) a jsou charakterizovány poruchou koordinace pohybu, včetně chůze a tremorem.
- Mikční poruchy – častá bagatelizace těchto potíží bývá jak ze strany lékaře tak i pacientů. Projevují se častým nucením na močení, urgencemi, inkontinencí nebo problémy s vyprazdňováním močového měchýře. U 5 – 9 % pacientů jsou prvním příznakem nemoci.

- Poruchy vyprazdňování stolice – velmi často úporná obstipace nebo naopak urgencyence s event. inkontinencí.
- Sexuální dysfunkce – u žen se nejčastěji vyskytuje snížená sexuální touha a porucha vzrušení, u mužů se objevuje zvl. erektilní dysfunkce.
- Poruchy kognitivních funkcí – věnována samostatná kapitola níže.
- Poruchy emocí a chování – řadíme sem depresi, což je nejčastější syndrom u pacientů s RS. Celoživotní prevalence je 50 % (Einstein et al. 2011). Často bývá multifaktoriálně podmíněna. Může souviset s reakcí na sdělenou diagnózu, omezením v běžném životě způsobeném nemocí, ale také se samotným chorobným procesem, který vede ke změnám v poměrech neurotransmiterů, nebo s medikací, především kortikoidy či interferonem beta. Může též jít o samostatně vzniklé onemocnění (Blahová Dušánková 2012). Další poruchou je bipolární afektivní porucha, která je přítomna 2x častěji než u běžné populace, velký vliv má zde zřejmě genetická vulnerabilita. Anxiózní poruchy jsou často opomíjeny, ačkoliv jimi trpí 36 % pacientů (Galeazzi et al. 2005). Úzkostné stavy bývají často zaměňovány s depresí. U pacientů s RS je dle Korostil et al. (2007) nejvíce zastoupena generalizovaná úzkostná porucha (18,6 %) a panická porucha (10,0 %), což je ve srovnání s obecnou populací prevalence mnohonásobně vyšší. Euforie je ve starší literatuře označována za nejčastěji se vyskytující symptom u RS. V současné době je popisována asi u 2 % nemocných a to v pozdních fázích onemocnění (Mendez 1995). Pseudobulbární afekt (emoční inkontinence) má mnoho názvů, jako např. spastický či patologický smích a pláč, bezděčná porucha emoční exprese. Jedná se o motorický stav, kdy emoce a nálada spolu nesouvisí. Postihuje asi 10 % nemocných (Einstein et al. 2007). Výskyt psychotického onemocnění je dvakrát až třikrát zvýšen ve srovnání s běžnou populací (Patten et al. 2005).
- Únava – je jedním z nejvíce obtěžujících symptomů, kterým trpí více než 2/3 pacientů (Fisk et al. 1994). Je obtížné ji jakkoli objektivně kvantifikovat, výrazně omezuje nemocné v běžném životě, společenských aktivitách a je schopna dokonce invalidizovat.

- Paroxysmální příznaky – k nim patří neuralgické bolesti (neuralgie trigeminu, apod.) nebo epileptické záchvaty.

1.6 Farmakoterapie RS

RS dosud patří k chronickým, nevléčitelným nemocem, ale brzkou diagnostikou a časnou, vhodnou medikací je možné zastavit aktivitu onemocnění a zpomalit progresi neurologického deficitu. Terapeutický přístup lze rozdělit do 3 základních oblastí. První je léčba akutní ataky, kdy se používá intravenózně aplikovaný metylprednisolon nebo intravenózní imunoglobuliny. V případě těžkých atak nedostatečně reagujících na běžnou terapii lze provést plazmafáze. Druhou oblastí je chronická terapie RRRS směřující ke snížení počtu atak a zastavení nebo zpomalení progresu deficitu. Tato léčba představuje terapii tzv. DMD preparáty (disease modifying drugs) 1. linie, mezi něž patří interferon beta-1a (Avonex inj., Rebif 22 a 44 inj.), interferon beta-1b (Betaferon inj., Extavia inj.) a glatiramer acetát (Copaxone inj.). Jedná se o injekční léky, které si nemocní aplikují sami. V případě inefektivnosti této terapie se přistupuje k eskalaci terapie (3. terapeutická oblast). V současnosti spočívá v podávání DMD preparátů 2. linie - natalizumabu (Tysabri) aplikovaném 1x měsíčně v intravenózní infúzi nebo perorálně užívaném fingolimodu (Gilenya). Dále lze k lékům první volby přidat klasická imunosupresiva (azathioprin, methotrexat), podávat intravenózní metylprednisolon, pulzy metylprednisolonu s cyklofosfamidem nebo s mitoxantronem. Experimentální metodou léčby zůstává autologní transplantace hematopoetických kmenových buněk, od které se v současnosti ustupuje pro vysoké riziko komplikací event. úmrtí. Po revizi McDonaldových diagnostických kritérií roku 2010, která umožňují stanovit diagnózu RS již po první atace, lze zahájit terapii preparáty DMD ve stádiu CIS. Tento přístup dále zvyšuje efektivitu léčby a zabraňuje časnému poškození CNS (Havrdová et al. 2008, Havrdová et al. 2013).

2 Úvod do neuropsychologie

Neuropsychologie je disciplína, která se zabývá vztahem mezi mozkem a chováním. Klinická neuropsychologie se nachází na pomezí dalších oborů a to zejména neurologie, psychiatrie a speciální pedagogiky (Preiss et al. 1998). Diamant a Vašina (1998) vymezují neuropsychologii jako „vědu zabývající se vztahy mezi normální či narušenou neurofyzilogickou činností mozku a komplexními projevy chování, kognitivními funkcemi, emočními reakcemi, psychickou regulací činnosti a osobnostními charakteristikami, promítajícími se do sociálních vztahů. Její zvláštností je komplexnost jevů, jimiž se zabývá.“

Bývá řazena do kognitivních věd, zaujímá místo na pomezí neurověd a psychologie (Havel 2000). Kognitivní neuropsychologie se snaží vysvětlit charakteristiky jak poškozeného, tak i nedotčeného kognitivního výkonu pacientů s mozkovým poškozením a vysvětlit je v rámci normální kognitivní činnosti. Také na základě znalostí a zjištění narušených a intaktních schopností u pacientů s mozkovým poškozením dokáže popsat nedotčené kognitivní procesy (Ellis et al. 1988). Někdy bývá dělena na klinickou neuropsychologii, která se zabývá pacienty s mozkovým poškozením a experimentální neuropsychologii, jež zkoumá „zdravý“ mozek (Beaumont 1983).

2.1 Historie neuropsychologie

První zmínky o „neuropsychologizích“ lze nalézt datované až do období 4 tisíce let př. Kr., když sledovali u závislých jedinců projevy euforie po požití opia z máku. Od konce 19. století do doby vypuknutí první světové války byl výzkum zaměřen na anatomické rozlišení jemných korových struktur zvířecích i lidských mozků (Brodmann, Flechsig, aj.). Prováděly se též ablační experimenty (např. Ferrier, Fritsch, aj.). Další výzkumy se zabývaly souvislostí mezi lokalizací mozkového poškození a ovlivněním specifických funkcí CNS (Broca, Jackson, Wernicke, aj.). Velmi se rozvíjelo experimentální bádání na poli kognitivních funkcí, zvláště se zaměřením na myšlení, vnímání a paměť (Binet, Ebbinghaus, Wundt). Do popředí

se o něco později dostala diferenciální psychologie (Binet, Henri) a vznikly psychologické testy (Binet, Cattell). Nepopiratelný přínos zanechalo i období tzv. psychotechniky.

V období od první světové války do začátku druhé světové války byli diagnostikováni a léčeni vojáci s kraniocerebrálním poraněním (K. Goldstein, Kleist). Během druhé světové války a po ní pokračoval další výzkum mozkových funkcí a terapie jejich poruch (zkoumaly se afázie, amnestické poruchy, aj.). V Severní Americe se prováděly experimenty na mozcích zvířat (Lashley, Sperry, aj.). V roce 1947 uveřejnil Halstead svůj výzkum, při němž použil velkou barerii testů. Poté společně s Reitanem vytvořili světoznámou neuropsychologickou diagnostickou baterii.

Neuropsychologickou diagnostikou a rehabilitací pacientů po neurochirurgických výkonech se zabýval známý vědec A. R. Lurija. Vydal učebnici, která byla považována za základní pilíř neuropsychologie a byla přeložena do mnoha jazyků. Ve své knize navrhl schéma neuropsychologického vyšetření a jeho objevy a myšlenky jsou inspirativní dosud.

50. léta 20. století s sebou přinesla mezinárodní spolupráci odborníků. Zakládala se různá centra a vznikaly další neuropsychologické baterie. V roce 1961 byl v Bonnu uspořádán první poválečný světový kongres, jenž byl zaměřen na experimentální a klinickou neuropsychologii a otázky s ní související. Probíhal výzkum pacientů s epilepsií (známý pacient B. Milnerové, pan H. M.). Roger W. Sperry spolu s neurochirurgem J. E. Bogenem zkoumali laterálníitu za pomoci změn vyvolaných přerušáním hlavních spojů mozkových hemisfér, tzv. split-brain, za což Sperry získal v roce 1981 Nobelovu cenu za fyziologii.

Klinická neuropsychologie jako obor vznikla na počátku 60. let 20. století. V roce 1967 byla v USA založena Mezinárodní neuropsychologická společnost (International Neuropsychological Society) a poté další 2 velká sdružení. Byly zaznamenány první snahy o neurorehabilitaci (Finger, Brown, aj.).

V českých vodách se neuropsychologií zabýval Míka (přímý žák Luriji), Jelínková, dětským pacientům se věnovali Švancara a Švancarová. Riegrová a Langmeier institucionalizovali neuropsychologii u nás. K dalším významným jménům

v současnosti patří Diamant, Vašina, J. Preiss, M. Preiss a Kulišťák. Dětskou neuropsychologií se zabývá Krejčířová, Rodný a mnozí další (Kulišťák 2003).

2.2 Cíle neuropsychologického vyšetření

Hlavním cílem neuropsychologického vyšetření je určit, zda se v chování či prožívání jedince objevují známky mozkového poškození a jak vypadají. Umožňuje zhodnotit a popsat kognitivní a osobnostní profil a dysfunkce, premorbidní úroveň psychiky, asistovat při zjišťování lokalizace léze a podílet se na léčbě a pacientově úzdravě.

Ke zjištění kognitivních poruch a jednotlivých psychických funkcí se využívají specializované neuropsychologické zkoušky a baterie. Posuzovacími a sebesposuzovacími škálami a dotazníky se zjišťuje, zda má jedinec poruchy schopnosti fungovat samostatně a jaký vliv má mozkové poškození na jedincovo fungování ve společnosti (Preiss 1998).

2.3 Kognitivní (poznávací) funkce

Kognice zahrnuje receptivní funkce (výběr, udržení, třídění a integraci informací), paměť a učení, myšlení, exekutivní funkce včetně emocionální seberegulace, pozornost, rychlost zpracování informací a expresivní funkce (řeč, kreslení, psaní, gestikulace, aj.).

Zkoumání kognitivních funkcí je v běžné praxi spojeno s měřením inteligence. K tomu, aby bylo možné kognitivní funkce vůbec vyšetřovat, je nutná určitá úroveň vědomí a pozornosti (Preiss 1998).

2.3.1 Pozornost

Pozornost lze definovat jako mentální proces, který vpouští omezený počet informací do vědomí a selektuje je. Mezi 2 základní typy pozornosti se řadí bezděčná pozornost, kterou člověk vnímá subjekty bez úmyslu a záměrná (úmyslná, volní), jejímiž mentálními aktivitami jsou ostražitost a pátrání. Mezi základní vlastnosti pozornosti (Plháková 2004) patří selektivita – výběr a ignorace stimulů, koncentrace – vymezení určitého množství psychických obsahů, kterými se jedinec zabývá vědomě, distribuce – schopnost rozdělit pozornost mezi více podnětů, kapacita – rozsah pozornosti, kdy je člověk schopný současně postřehnout v krátkém časovém intervalu různé množství objektů a stabilita – vypovídá o schopnosti se soustředit na jeden podnět během časového úseku.

Funkce pozornosti mají z neuropsychologického hlediska velmi důležitou roli, neboť její poruchy výrazně ztěžují či znemožňují rehabilitaci ostatních kognitivních funkcí (Kulišťák 2003).

2.3.2 Paměť

Paměť lze definovat jako schopnost zaznamenávat životní zkušenosti, uchovávat je a znovu si vybavit určitou informaci. Je nezbytná pro schopnost učení (Kulišťák 2003, Plháková 2004). Druhy paměti lze rozlišit dle různých kritérií: podle smyslových vjemů (taktilní, auditivní, aj.) nebo dle předpokládané doby uchování záznamu v paměti (paměť krátkodobá udrží záznam 10 minut, střednědobá podrží informace 30 minut a do dlouhodobé se ukládá záznam po 45 minutách). V neurologii bývá často užívána terminologie dle Tulvina, který dělil paměť na deklarativní a nedeklarativní, nebo explicitní a implicitní (Kulišťák 2003).

Rozlišují se 3 fáze paměťového procesu. První fází je vstípení neboli kódování. Jde o přeměnu sensorických vstupů do subj. „obrazů“ v myslí, které jsou pro daného člověka srozumitelné. Další fází je retence neboli udržení či uchování zakódovaných informací po různě dlouhou dobu. Konečnou fází je reprodukce, tedy schopnost vyhledat informace v dlouhodobé paměti. Reprodukce může mít formu spontánního vybavování, tj. vybavování si informací bez pomocných vodítek, nebo znovupoznání neboli rekognice, kdy je zapotřebí „pomocných vodítek“ při výběru z různých

možností. Následující základní dělení modelů paměti je uvedeno dle Plhákové (2004).

2.3.2.1 Paměť senzorická neboli ultrakrátká

Uchovává informace ze smyslových orgánů a odpovídá tedy jednotlivým smyslovým doménám (zraková, sluchová, haptilní, aj.).

2.3.2.2 Paměť krátkodobá (pracovní či operační)

Slouží k podržení informací, které jsou potřebné k psychickým aktivitám, pomáhá řešit aktuální situace a má úzký vztah k pracovní paměti. V ní se uchovávají informace ze senzorických systémů a informace vybavené z dlouhodobé paměti s nimiž se poté provádí mentální operace (Plháková 2004). Mezi subsystémy krátkodobé paměti patří fonologická neboli artikulační smyčka, která se opírá o zvukovou podobu sdělení a slouží k uchování verbálních informací, a zrakově-prostorový záznamník, v němž jsou předměty umístěny v prostoru (Baddeley 1986).

2.3.2.3 Dlouhodobá paměť

Je relativně pasivní komponentou paměti, v níž je uskladněno velké množství různých informací. Konsolidační proces trvá zhruba 30 minut a po něm dochází k uložení pamětních stop do dlouhodobé paměti. Novější výzkumy ukázaly, že některé údaje mohou zůstat uložené v paměti po celý život, ale pravděpodobně většinou ve změněné podobě. Současní autoři se většinou přiklání k dělení dlouhodobé paměti na dva hlavní subsystémy a to paměť explicitní a implicitní (Plháková 2004).

2.3.2.3.1 Paměť explicitní neboli deklarativní

V ní jsou ukládány faktické znalosti o světě a vzpomínky na životní události. Řadí se do ní epizodická paměť, díky níž lze uchovávat a vybavovat si události související s časovým úsekem, prostorovým umístěním a subjektivním prožíváním.

Autobiografická paměť je součástí paměti epizodické a jsou v ní uchovávány vzpomínky spojené s různými osobními zážitky, z nichž nejtrvaleji zůstávají podrženy zážitky s výrazným emočním nábojem. Dalším subsystémem explicitní paměti je paměť sémantická, která slouží k uchování a využívání sémantických jevů (slova, pojmy a jejich vztahy) a která obsahuje encyklopedické znalosti (Plháková 2004).

2.3.2.3.2 Paměť implicitní neboli nedeklarativní

Obsahuje automatizované dovednosti senzomotorické, percepčně-motorické a automatizované kognitivní operace a postupy. Má několik subsystémů, k nimž patří senzibilizace neboli priming, tj. zcitlivění vůči k relativně novým podnětům a procedurální paměť nutnou k formování dovedností a návyků. V implicitní paměti probíhá rovněž jednoduché klasické podmiňování (Plháková 2004).

2.3.3 Řeč a jazyk

Pojmy řeč a jazyk bývají často používány jako synonyma, přesto je někteří autoři rozlišují. Šulová (2006) definuje řeč jako lidskou biologickou vlastnost, díky níž je člověk schopen prostřednictvím kódování a dekódování předávat informace. K jejímu osvojení dochází od prvních let života a to formou zvukovou, písemnou či neverbální. Jazyk definuje Sternberg (2002) jako kombinaci slov, jež slouží k dorozumívání. Řečová komunikace zahrnuje produkci a recepci řeči. Mezi základní složky jazykového kódu patří složka sémantická (rozsah a výbavnost slovní zásoby jak aktivní tak i pasivní složky), syntaktická (stavba vět a souvětí), fonologická (zvuková stránka přirozeného jazyka) a pragmatická (užití v sociální komunikaci) (Preiss 1998).

2.3.4 Myšlení

Myšlení patří mezi nejsložitější kognitivní procesy, jež úzce souvisí s inteligencí, většinou má určitý cíl či záměr. Jeho hlavní funkcí je řešení problémů. Rozlišují se 3

běžné typy myšlení. Myšlení konkrétní, které operuje s vjemy, myšlení názorné využívající představ a myšlení abstraktní manipulující se symboly (znaky).

Mezi základní mentální myšlenkové operace patří analýza, tedy rozčlenění myšlenkových pochodů na části, a syntéza neboli sjednocování do celku. Často se též hovoří o analytickém myšlení, kdy myšlení probíhá v postupných krocích, nebo intuitivním myšlení, které neprobíhá v jasně vymezených krocích (Plháková, 2004).

2.3.5 Vnímání (percepce)

Při vnímání organizujeme a interpretujeme sensorické informace. Všechny vjemy jsou v mozku tříděny a zpracovávány a výsledná interpretace probíhá v lidském vědomí. Existují 2 hlavní teorie percepce. První uvádí, že vnímání je ovlivněno dřívějšími zkušenostmi, myšlením, učením a dalšími kognitivními procesy a považuje percepci za konstruktivní mentální děj. Druhá hovoří o tzv. přímé percepci, tzn. že vnímání je relativně nezávislé na zkušenosti či učení, ale je senzitivní vůči významným podnětům psychologickým či biologickým (Plháková 2004). Rozlišujeme zrakovou, sluchovou, taktilní a čichovou percepci (Preiss 1998).

2.3.6 Exekutivní funkce

Exekutivní funkce umožňují jednat samostatně, nezávisle, účelně a produktivně. Jejich poškození negativně ovlivňuje veškeré chování. Dle Preisse (1998) mají 4 základní složky: vůli – zjišťuje se motivace pacienta za pomoci rozhovoru, jeho sebeuvědomění; dále plánování – je ověřováno standardizovanými zkouškami (např. Kostky z WAIS III), účelné jednání – je posuzováno na základě sledování průběžného výkonu a jednání, které vede k cíli; nakonec úspěšný výkon – kdy je vyhodnocováno dosažení cíle.

2.4 (Neuro)psychologická diagnostika

Psychodiagnostika je aplikovaná psychologická disciplína, která zjišťuje a měří duševní vlastnosti, stavy a případně další charakteristiky zkoumaných osob. První částí tohoto procesu je pozorování a měření, druhá část souvisí s interpretací a hodnocením. V klinické praxi slouží psychodiagnostika k diagnostickým a diferenciativně diagnostickým účelům, k objektivizaci sledování účinků psychoterapeutických, farmakoterapeutických, chirurgických zákroků a pro zvláštní společenské účely (např. důchodové řízení). U jedinců se změněnou psychickou výkonností a přizpůsobivostí posuzuje jejich pracovní a sociální zařazení (Svoboda 1999).

Nezastupitelná úloha neuropsychologické diagnostiky spočívá ve schopnosti odhalit psychické, kognitivní a behaviorální změny způsobené organickým poškozením mozku. K základním přístupům neuropsychologické diagnostiky patří přístup Reitana, tzv. klinicko-neuropsychologický, jenž je založen na psychometrii a testování, a přístup Luriji, tzv. behaviorálně-neurologický, který vychází z klinicko-kasuistického přístupu (Kulišťák 2003).

2.4.1 Klasifikace psychodiagnostických metod

Psychodiagnostické metody jsou tříděny různými způsoby. Může jít o dělení podle formální stránky metody (např. zda se jedná o dotazníky, projektivní metody, atd.), pragmatické dělení rozlišuje metody individuální a skupinové, verbální a neverbální, aj. Následující třídění je dle Svobody (1999).

2.4.1.1 Klinické metody

Získané údaje mají kvalitativní charakter, nejsou podloženy psychometrií a používají idiografický popis. Umožňují u probanda zachytit co největší komplexnost, jedinečnost a dynamiku vývoje. Řadíme sem:

- Pozorování – má zásadní roli při psychologickém vyšetřování. Může jít o volné pozorování (orientační), kdy pozornost vyšetřujícího není ovlivněna

žádnými pravidly nebo pozorování zaměřené (systematické či kontrolované), při kterém se sledují jevy s přesně stanoveným schématem.

- Rozhovor – patří k nejobtížnějším diagnostickým metodám. Díky rozhovoru lze získat informace o vnitřním světě klienta, jeho přáních, názorech, což vyžaduje velkou míru flexibility a individualizace. Rozlišuje se rozhovor diagnostický, terapeutický, anamnestický, výzkumný, poradenský a výběrový. Diagnostický rozhovor může mít formu neřízeného rozhovoru, kdy vyšetřovaný může mluvit o čemkoli, či řízeného rozhovoru pokud témata rozhovoru vybírá examinátor. Anamnestická data jedince jsou získávána metodou řízeného rozhovoru. Ta slouží k získání informací z minulosti, které pomáhají osvětlit současný stav.
- Anamnéza – potřebné informace lze získat od samotného vyšetřovaného (autoanamnéza) nebo od jiných lidí, kteří jsou ve styku s vyšetřovaným a snaží se o poskytnutí objektivní anamnézy (heteroanamnéza).
- Analýza spontánních produktů – výsledky činnosti vyšetřovaných osob jsou cenným diagnostickým zdrojem. Jedná se např. o malby, básně, psaní deníků, dopisů aj., které umožňují nahlédnout do osobnosti jedince.

2.4.1.2 Testové metody

Představují standardizovaný způsob vyšetření, při kterém je nutné dodržovat správnou administraci metod i způsob vyhodnocování. Řadíme pod ně výkonové testy neboli testy schopností a testy osobnosti.

2.4.1.2.1 Výkonové testy (testy schopností)

Jsou zaměřeny na úspěch či neúspěch a umožňují měření, řazení a porovnávání výsledků. Pod výkonové testy jsou řazeny skupiny inteligenčních testů a testů speciálních schopností a jednotlivých psychických funkcí.

- Testy inteligence (jako např. v naší zemi nejhojněji používaná Wechslerova inteligenční škála pro dospělé – WAIS III, Analytický test, Ravenovy progresivní matrice, aj.).
- Testy paměti (např. Wechslerova škála paměti III, Paměťový test učení, aj).
- Zkoušky parciálních a kombinovaných schopností (např. Bourdonova metoda).
- Testy technických schopností (např. Soeweho kostka).
- Testy verbálních schopností (např. Doplnování vět).
- Testy matematických schopností (např. Kalkulia I a Kalkulia II).
- Testy uměleckých schopností hudebních (např. Seashore Measures of Musical Talent) a výtvarných (Meier Art Tests).
- Zkoušky kreativity (např. Torranceho figurální test tvořivého myšlení).
- Zkoušky organicity (např. Vizuální retenční test Bentonův). Mezi 2 nejznámější neuropsychologické baterie patří Luria-Nebraska Neuropsychological Battery, jež určuje formu a umístění poškození. Druhou je Halsteadova-Reitanova neuropsychologická baterie, jež poskytuje jedny z nejspolehlivějších výsledků identifikace pacientů s mozkovým poškozením.
- Testy vědomostí (např. OR-TE-VED).

2.4.1.2.2 Testy osobnosti

Byly zkonstruovány na základě různých teorií osobnosti. Při diagnostice osobnosti je možné registrovat kvalitativními i kvantitativními metodami vnější projevy osobnosti a z pozorovaných projevů usuzovat o nepozorovatelných vlastnostech, rysech, atd osobnosti. Dělí se na:

- Projektivní metody – základ projektivní techniky spočívá v tom, že podnětový materiál vyvolá reakce, které vypovídají o klientově vnitřním světě.

Nespornou výhodou je, že proband nemá možnost záměrně zkreslit a ovlivnit výsledky, ale na druhou stranu může být sporná její validita (např. známý Rorschachův test, Kresba postavy, apod.).

- Objektivní testy osobnosti – mívají dobrou kvantifikovatelnost a zachycují určité vzorce chování či rys osobnosti, ale nepodávají komplexní pohled (např. Zrcadlové kreslení).
- Dotazníky – v nich osoby subjektivně vypovídají o názorech, pocitech, atd. Z hlediska formálního se testy dělí na dotazníky, kde klient odpovídá na otázky – ano, ne, nevím, a inventáře obsahující oznamovací věty, s nimiž vyšetřovaná osoba souhlasí nebo nesouhlasí. Výhod dotazníků je více, např. rychlá administrace, velké množství získaných dat, snadné vyhodnocení. Nevýhodou je, že jsou výrazně ovlivněny mírou sebeintrospekce a vyžadují přinejmenším průměrnou inteligenci (např. Eysenckův osobnostní dotazník, Minnesota Multiphasic Personality Inventory, atd.).
- Posuzovací stupnice – slouží k zaznamenání vlastností, jak je posuzuje sám posuzovatel. Řadí se k nim sebeposuzovací stupnice (např. Beckova subjektivní stupnice deprese) a „objektivní“ posuzovací stupnice (Hamiltonova posuzovací stupnice deprese).

2.4.2 Neuropsychologické testy používané u RS

Pro vyšetření kognitivních funkcí u RS bylo a je stále užíváno mnoho testů. Již delší dobu je známo, že MMSE je naprosto nevhodný pro zjišťování kognitivní poruchy u pacientů s RS (Franklin et al. 1988, Beatty et al. 1990a). I známý PASAT, který je v posledních letech hojně používán především v klinických hodnoceních, čelí palbě kritiky (Fisk et al. 2001, Forn et al. 2009). Testu je vyčítáno, že hodnotí především rychlost zpracování informací a pouze některé vlastnosti pozornosti, je ovlivněn numerickými schopnostmi pacienta a vyvolává v mnohých pacientech úzkost. Je také kritizován pro signifikantní účinek nácviku (Bever et al. 1995).

Po léta je nejspíše nejvíce používanou testovou baterií Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB, též v literatuře lze vidět pod zkratkou BRB-N), jejíž administrace trvá pouze 40 – 45 minut, stále patří ke zlatému standardu v klinických výzkumech a je přeložena do mnoha jazyků. Jejím omezením bylo, že opomíjela prostorové a exekutivní a prostorové funkce (Benedict et al. 2011). Již delší dobu se odborníci snažili dosáhnout konsenzu o nejspolehlivějších a nejužitečnějších psychometrických testech pro vyšetřování kognitivních poruch u RS. V roce 2001 byla novým Konsorciem center pro RS vybrána baterie neuropsychologických testů – Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) a následně publikována (Benedict et al. 2002, viz také Benedict et al. 2006, Benedict et al. 2011). Strober et al. (2009) ve své studii srovnávali baterii BRB a MACFIMS a dospěli k závěru, že obě testové baterie jsou srovnatelně senzitivní, ale test BVMT-R v MACFIMS je citlivější než Selective Reminding Test (SRT) v BRB.

MACFIMS se skládá z těchto testů: Controlled Oral Word Association Test (COWAT), dále Judgment of Line Orientation test (JLO), California Verbal Learning test (CVLT-II), Brief Visuospatial Memory Test – revised version (BVMT-R), adaptovaná verze PASAT a Symbol Digit Modalities Test (SDMT) a Delis–Kaplan Executive Functioning System Sorting Test (D-KEFS). Testová baterie trvá 90 minut a měla by být administrována neuropsychologem. I když je baterie stále více využívána v praxi, nedostatek překladů znesnadňuje její větší rozšíření. Kratší verzí této baterie je Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS), která je složena ze 3 subtestů z MACFIMS. Jedná se o SDMT, CVLT-II (prvních 5 pokusů) a BVMT-R (první 3 pokusy). Výhodou je tedy menší časová náročnost (cca 15 minut) a možnost zadání testů vyškoleným personálem. V České republice byly testy validizovány k použití v českém jazyce v roce 2012 (Dusankova et al. 2012)

V současné době je v neuropsychologickém testování považován za nejspolehlivější test s nejvalidnějším psychometrickým měřítkem test SDMT (měřící rychlost zpracování informací, psychomotorické tempo). Navíc se ukázalo, že výsledky testu nejlépe korelují s mozkovou patologií (Bermel et al. 2003, Benedict et al. 2004, Benedict et al. 2005).

Tab. 1 Srovnání neuropsychologických testových baterií BRB a MACFIMS
(Benedict, Zivadinov 2011).

Cognitive domain	Rao's BRB ²⁹	MACFIMS ⁸
Auditory processing speed and working memory	PASAT	PASAT
Visual processing speed and working memory	SDMT	SDMT
Auditory or verbal episodic memory	SRT	CVLT-II
Visual or spatial episodic memory	10/36 Spatial Recall Test	BVMTR
Expressive language	COWAT	COWAT
Spatial processing	NA	JLO
Executive function	NA	DKEFS sorting

*Categorized by cognitive domain. Abbreviations: BRB, Brief Repeatable Battery; BVMTR, Brief Visuospatial Memory Test–Revised; COWAT, Controlled Oral Word Association Test; CVLT-II, California Verbal Learning Test—Second Edition; DKEFS, Delis–Kaplan Executive Function System; JLO, Judgment of Line Orientation; MACFIMS, Minimal Assessment of Cognitive Function in MS; NA, not applicable; PASAT, Paced Auditory Serial Addition Test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; SRT, Selective Reminding Test.

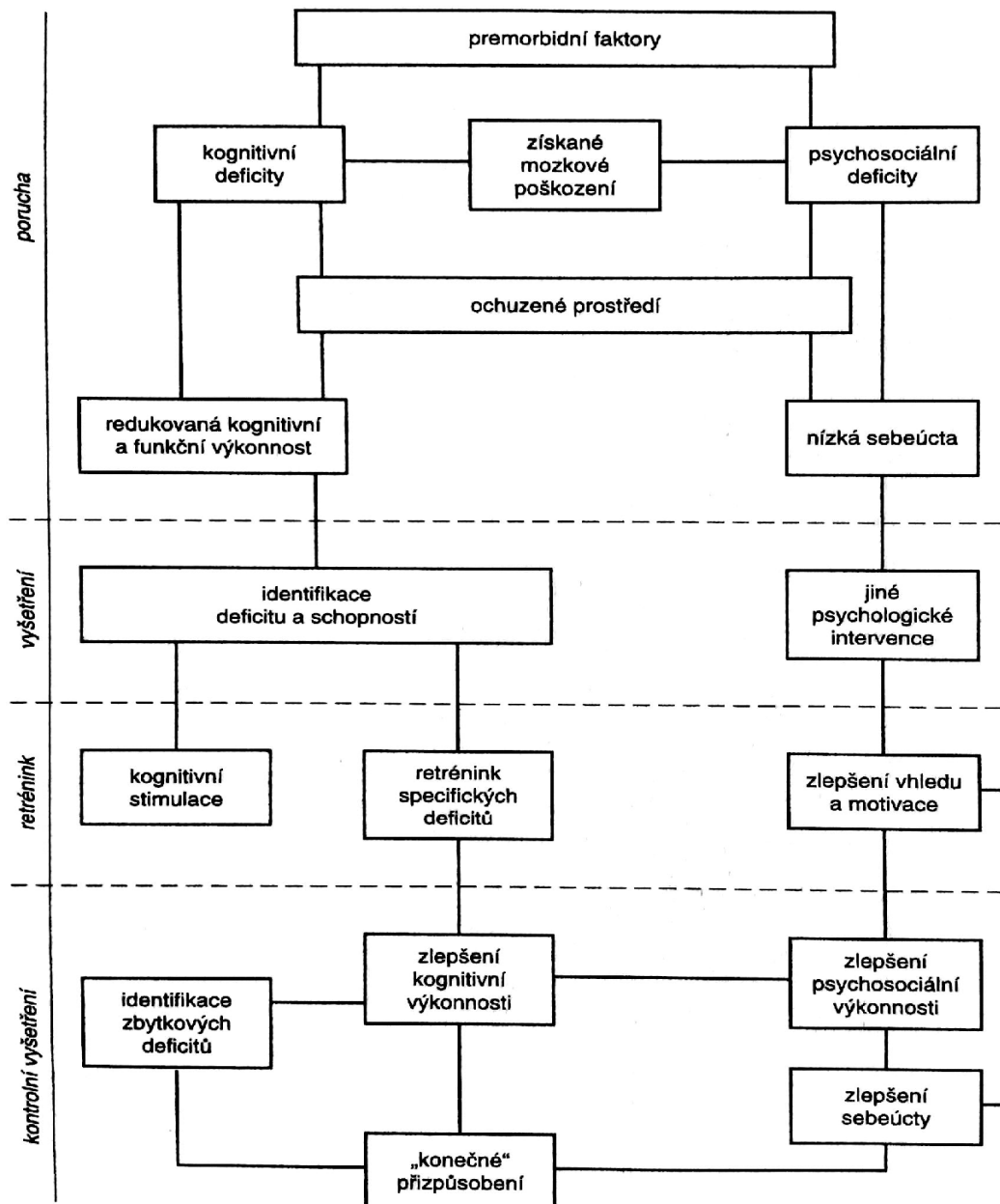
2.5 Neuropsychologická rehabilitace

Neuropsychologickou rehabilitaci lze v širším významu definovat jako funkční adaptaci člověka na běžné denní činnosti, v užším smyslu jako kognitivní retraining usilující o zlepšení mozkových deficitů. V období první světové války byla v popředí zájmu především rehabilitace afázií. Během druhé světové války vznikala různá rehabilitační střediska, kde byl kladen důraz i na psychosociální aspekty chápání a léčby mozkových poškození (např. Goldstein), při práci s pacienty se využívalo zkušeností s rehabilitací válečných veteránů (např. Lurija).

Zda bude kognitivní deficit reverzibilní či nikoli, nelze spolehlivě predikovat, neboť proces restituce kognitivních funkcí souvisí s celou řadou faktorů. Existují různé modely neuropsychologické rehabilitace (např. hierarchická intervence, procesový

„Newcastle model“, holistický model a další), z nichž nejrozšířenějším přístupem je model Lurijův. Pro ilustraci uvádím obrázek procesového „Newcastle modelu“, který v sobě kromě stimulačního přístupu zahrnuje také psychosociální kontext.

Obr. 3 Model mozkové poruchy a její rehabilitace (Kulišťák 2003)



V posledních letech se v neurorehabilitaci využívají různé počítačové rehabilitační modely a programy, které lze využít k restituci mnohých kognitivních funkcí (např. fatických dovedností, logického myšlení, pozornosti, psychomotorické rychlosti, vizuospaciálních schopností, atd.). Velice rozšířený je program k nácviku kognice v prostředí virtuální reality. Jeho nesmírná cena spočívá nejen v diagnostice, ale zejména ve schopnosti cíleně rehabilitovat nejjednodušší motorické aktivity a restituovat vyšší psychické funkce. U některých pacientů se při rehabilitaci ve virtuální realitě může vyvinout tzv. kybernetická choroba, která se projevuje nevolností, zvracením, vertigem, ataxií a dezorientací. Předpokládá se, že souvisí s nepřiměřeností smyslových podnětů nebo rozparem mezi senzoryckými informacemi z prostředí virtuální reality a tím, co je pocíťováno tělem uživatele na základě jeho vlastní předchozí zkušenosti (Kulišťák 2003).

2.6 Kognitivní domény a jejich poruchy u RS

Kognitivní deficit lze charakterizovat jako snížený výkon v jedné nebo více kognitivních doménách. Výskyt kognitivní poruch u RS se udává mezi cca 40 – 70 % (Rao et al. 1991a, Beatty et al. 1993, Bobholz et al. 2003, Borghi et al. 2013). Je již delší dobu prokázáno, že u pacientů léčících se pro RS se v pozdějším stádiu onemocnění manifestují kognitivní dysfunkce (Rao et al. 1991, Huijbregts et al. 2006). Novější studie se čím dál více zaměřovaly na zjištění kognitivních poruch i u časného stádia RS včetně CIS a prokázaly snížení kognitivního výkonu i u těchto pacientů. Byly zjištěny poruchy paměti, rychlosti zpracování a třídění informací, pozornosti a exekutivních funkcí (Feinstein et al. 1992a, Feinstein et al. 1992b, Pelosi et al. 1997, Landro 2000, Achiron et al. 2003, Olivares et al. 2005, Feillet et al. 2007, Potagas et al. 2008, Glanz et al. 2012). Je tedy zřejmé, že kognitivní dysfunkce se tedy mohou objevit v jakémkoli stadiu nemoci. Doposud je relativně malé množství anamnestických longitudinálních studií dlouhodobého posouzení kognitivních funkcí (Amato et al. 2001, Piras et al. 2003, Bergendal et al. 2007, Amato et al. 2013). Reuter et al. (2011) ve své studii sledovali pacienty s CIS s vysokým rizikem konverze do RS a zdravé kontroly, kteří byli v době stanovení diagnózy a po 5 letech vyšetřeni neuropsychologicky a pomocí MRI. V počátečním testování mělo 29 % pacientů poruchu kognitivních funkcí a po 5 letech byl výskyt

kognitivního poškození až 54 %. Ve vícečetných regresních modelech se ukázalo, že pacienti s vyšším objemem T2 lézí již při vstupním vyšetření měli větší kognitivní deficit za 5 let. Tedy, že během 5 let od počátku onemocnění dochází k dramatickému zhoršení kognice a že parametry na vstupním MRI predikují kognitivní status po 5 letech trvání onemocnění.

Mnozí autoři se věnovali srovnávání kognitivních poruch mezi jednotlivými formami RS, ale studie podávají rozdílné výsledky. Někteří uvádí, že pacienti s PPRS mají závažnější kognitivní dysfunkce než pacienti s RRRS (Heaton et al. 1985, Gaudino et al. 2001, Huijbreghts et al. 2004, Ruet et al. 2013), zatímco jiní autoři tyto rozdíly nenašli (Beatty et al. 1990b, Rao et al. 1991a). Např. Achiron et al. (2013) uvádí, že kognitivní výkon byl horší u pacientů se SPRS než u pacientů s CIS, RRRS a PPRS. Comi et al. (1995) uvádí, že neuropsychologické i MRI abnormality jsou větší u pacientů se SPRS.

Vztahy mezi kognicí a délkou onemocnění zkoumalo velké množství autorů (např. Heaton et al. 1985, Rao et al. 1991) a studie přináší heterogenní výsledky. Ačkoli kognitivní poruchy mohou zůstat stabilní v čase, častěji mají spíše tendenci progredovat (Beatty et al. 1990, Kujala et al. 1997, Amato et al. 2001, Bagert et al. 2002), ale zřídka během pár let (Jennekens-Schinkel et al. 1990, Amato et al. 1995). Deteriorace kognitivních funkcí do pásma demence je u RS velmi vzácná (Langdon et al. 2012). Hankomäki et al. (2014) uvádí, že během 6 letého sledování nedošlo u pacientů s RS k signifikantnímu poškození celkového kognitivního výkonu, ale byla významně snížena distribuce pozornosti a rychlost zpracování informací. Camp et al. (2005) ve své longitudinální studii sledovali pacienty s PPRS a nezjistili za dobu 2 let sledování signifikantní rozdíly v průměrných skórech pacientů. Nicméně absolutní snížení kognice v jednotlivých testových výsledcích se objevilo u jedné třetiny pacientů. Počáteční kognitivní status při vstupním vyšetřování byl dobrým prediktorem kognitivních schopností za 2 roky. Achiron et al. (2013) poukázali na to, že těžké poruchy kognice se projevují pouze v relativně malé skupině pacientů a v rozsáhlém souboru již nejsou tolik patrné. V této studii se kognitivní deficit lišil od očekávaného normálního rozložení pouze v období 5 let od počátku onemocnění, což naznačuje, že pacienti v tomto terapeutickém okně mohou profitovat z léčebných intervencí. Regresní model Achiron et al. (2013) naznačuje, že kognitivní porucha může předcházet nástupu RS o 1,2 roku. Amato et al. (2001)

v longitudinální studii zjistili, že pacienti s časným nástupem nemoci podávali horší výkony v neuropsychologickém testování a že u pediatrických pacientů brzký nástup RS s sebou nese špatnou prognózu ve smyslu poruch kognice (Amato et al. 2010). V pediatrické populaci s RS se uvádí kognitivní porucha ve více než 30 % a mezi alterované funkce patří pozornost, jazyk/řeč, vizuospaciální a motorické funkce, prostorová paměť, exekutiva a abstraktní uvažování (Ghezzi et al. 2010).

Mnohé práce se věnovaly vztahu mezi stupněm invalidity a tíží kognitivního deficitu (např. Beatty et al. 1990b, Patti et al. 2009). Haase et al. (2008) uvádí, že výskyt kognitivní poruchy v oblasti vizuokonstruktivní a vizuální paměti byl vyšší u pacientů s RS s EDSS ≥ 2 než u pacientů s EDSS < 2 . Vyšší EDSS skóre ve spojení s kognitivní poruchou uvádí též Patti et al. (2009), kteří při zkoumání MRI zjistili i významný vztah mezi kognitivní poruchou a vyšším objemem T2 hyperintenzních a T1 hypointenzních lézí.

Pardini et al. (2014) zkoumali izolovaný kognitivní relaps (ICR, přechodné zhoršení kognitivních funkcí u RS při absenci nových senzomotorických symptomů) a to u RRRS. Z 99 vyšetřených pacientů se vyskytla ICR u 17 pacientů, ale nesouvisela ani se subjektivně hodnocenými kognitivními dysfunkcemi ani s depresí. Pacienti s ICR měli při následujícím zhodnocení po 6 měsících významně snížený kognitivní výkon.

Vztah mezi kognicí a psychiatrickými onemocněními u dětských pacientů s RS ve věku od 8 – 17 let zkoumali Weisbrot et al. (2014). Zjistili, že kognitivní porucha se vyskytovala až u 80 % pacientů splňující dg. psychiatrického onemocnění oproti výskytu 55 % poruch kognice u pacientů bez psychiatrické dg. Nejvíce korelovaly poruchy kognice s anxiétou a poruchou nálady.

Studie zkoumající rizikové faktory progresu defektu kognice se zaměřily na různé jevy. Bylo zjištěno, že kouření cigaret je pravděpodobně rizikovým faktorem pro RS (Hawkes et al. 2007), je spojováno s progresivním průběhem RS (Pittas et al. 2009) a snad i s poklesem kognitivních funkcí (Staff et al. 2009). Více studií potvrdilo, že rovněž inhalování konopí je spojeno se sníženým kognitivním výkonem (Messinis et al. 2006, Ghaffar et al. 2008). Pavisian et al. (2014) zjistili, že uživatelé kouřící marihuanu měli více postiženou kognici než neuživatelé. Neuropsychologickým

testováním byly zjištěny narušené kompenzační mechanismy, které kouření marihuany nadále zhoršuje, což potvrdily i nálezy na strukturální a funkční MRI. Dalším rizikovým faktorem pro progresi kognitivní poruchy může být mužské pohlaví, pro což svědčí výzkumy Beattyho et al. (2002) i Savettierioho et al. (2004).

Mnozí autoři se ve svých pracech zabývají dopadem onemocnění RS na schopnost pracovat. Glanz et al. (2012) zjistili, že pacienti s CIS a RRRS vykazovali v důsledku prezentismu (pracovník je v práci, i když se cítí nemocen) výrazný úbytek pracovní produktivity, rostoucí únavu, depresi, úzkost a snížení kvality života. Pilotní studie Johngen et al. (2014) ukazuje, že pacienti, kterým byla diagnostikována CIS a RRRS a kteří měli sníženou pracovní dobu 1 rok od stanovení diagnózy, byli unavenější, více se na nich projevil dopad onemocnění a měli nižší vnímanou osobní účast. Též se projevilo zhoršení pozornosti a paměti spojené s neschopností pracovat více hodin.

Znevýhodnění pacientů s RS a kognitivním deficitem se významně projevuje ve snížené zaměstnanosti a přetrvává i po korekci tělesného omezení (Rao et al. 1991b, Honarmand et al. 2010). Pacienti, jenž mají kognitivní deficit se též méně angažují v sociálních aktivitách a vyžadují větší asistenci při vykonávání běžných denních činností (Rao et al. 1991b, Amato et al. 1995). Navíc je u těchto pacientů vyšší riziko ztráty zaměstnání (Zajicek et al. 2010).

Není překvapivé, že kognitivní dysfunkce mají významný dopad na činnosti běžného života (DeSousa et al. 2002, Bobholz et al. 2003) a snižují jeho kvalitu (Benito-Leon et al. 2002). Kognitivní porucha má nepříznivý vliv na výsledky rehabilitační péče (Langdon et al. 1999), dodržování léčebného režimu (Bruce et al. 2010) a schopnost řídit automobil (Schultheis et al. 2010).

2.6.1 Paměť

Jedním z nejčastěji zmiňovaných kognitivních dysfunkcí u pacientů s RS je subjektivní snížení mnestických funkcí, dle Grafmana et al. (1991) uváděné ve 40 – 60 %. O poruše paměti a myšlení se zmiňuje i J. M. Charcot (1877) v klasickém popisu RS. Implicitní paměť zůstává u pacientů s RS téměř vždy intaktní. (Rao et al. 1986, Beatty et al. 1989, Grafman et al. 1991). Vysokou prevalenci poškození

verbální epizodické paměti prokázali Brissart et al. (2012). Uvádí, že problémy s výbavností informací se objevují zejména v rané fázi RS a jsou spojeny s poruchou kódování. Pacienti s progresivními formami RS vykazují deficit převážně ve verbální epizodické paměti a pracovní paměti (Brissart et al. 2013). Signifikantní snížení autobiografické paměti se týká vybavení sémantických vzpomínek (obecné vzpomínky) z různých časových úseků, ale ne výbavnosti konkrétních autobiografických momentů vztahujících se k určitému místu či času (Paul et al. 1997). Kenealy et al. (2002) uvádí, že pacienti v pokročilém stádiu onemocnění (průměrné EDSS 8,5) vykazovali zjevný deficit i ve výbavnosti konkrétních autobiografických událostí. Rao et al. (1991a) a Klonoff et al. (1991) uvádí, že sémantická paměť zůstává u pacientů s RS neporušena. Některé studie však poukazují na abnormality paměti pro slavné tváře a události (Beatty et al. 1989, Paul et al. 1997), což snad může souviset se špatnou výbavností.

Pacienti s RS mají poruchy pracovní paměti (Winkelmann et al. 2008). V téže oblasti paměti uvádí dysfunkce i Brissart et al. (2013) u pacientů s RRRS s délkou onemocnění více než 10 let. Deterioraci pracovní a vizuospeciální paměti zjistili u pacientů s CIS a časnou RS i Glanz et al. (2012).

Dlouhodobá paměť je u pacientů poškozena (Chairavalloti et al. 2008) jak ve vizuální, tak i verbální modalitě (Rao et al. 1991a). Výbavnost a rekognice v porovnání se zdravými kontrolami narušena není, ale jako hlavní problém se jeví vštíplivost informací (DeLuca et al. 1998, Demaree et al. 2000). Pacienti vykazují lepší výsledky v rekognici a vybavování s nápovědou oproti volnému vybavování, ale mají menší schopnost vytvořit nové strategie jako např. sémantické kódování (Arnett et al. 1997) nebo vizuálně-imaginační techniky (Canellopoulou et al. 1998).

2.6.2 Třídění a rychlost zpracování informací

Poruchy rychlosti zpracování informací patří mezi nejběžnější kognitivní poruchy u RS (Kujala et al. 1994, Brassington 1998, Benedict et al. 2002, Janculjak et al. 2002, DeLuca et al. 2004, Denney et al. 2008, Denney et al. 2011). Dysfunkce v rychlosti zpracování informací byly detekovány i počítačovými metodami (Wilken et al. 2003, Lazeron et al. 2006, Achiron et al. 2007, Younes et al. 2007, Achiron et al. 2013). Pacienti měli celkově pomalejší reakce, přičemž ještě větší zpomalení se

projevilo při zpracování úkolů se zvyšující se složitostí. Pakliže však měli pacienti dostatek času k dokončení úkolu, rozdíl mezi nimi a kontrolami se neprojevil (Demaree et al. 1999). Denney et al. (2005) ve své studii vyšetřovali pacienty s RRRS, PPRS a SPRS a zjistili, že všechny skupiny pacientů měly sníženou rychlost zpracování informací, přičemž nejvýrazněji byla poškozena skupina pacientů se SPRS.

2.6.3 Pozornost

Pacienti s RS často mívají deficit pozornosti (Kujala et al. 1995, McCarthy et al., 2005, Chiaravalloti et al. 2008) a dle Huijbregts et al. (2004) jsou poruchy markantnější u pacientů se SPRS než u jiných forem RS. Rovněž i u pacientů s CIS byla potvrzena porucha pozornosti (Achiron et al. 2003, Potagas et al. 2008, aj.). Huijbregts et al. (2006) zjistili, že pacienti s RRRS byli méně postiženi stran psychomotorického tempa a pozornosti než pacienti s progresivními formami RS. McCarthy et al. (2005) vyšetřovali u pacientů s RS zaměřenou a rozdělenou pozornost a zjistili zhoršení v obou doménách oproti zdravým kontrolám, výrazněji narušena byla pozornost distribuovaná.

2.6.4 Exekutivní funkce

Drew et al. (2008) uvádí, že postižení exekutivních funkcí je přítomno asi u 17 % pacientů s RS. Rao et al (1991a) uvádí horší výsledky při testování exekutivních funkcí testem Wisconsin Card Sorting Task (WCST) a Beatty et al. (1996) zjistili, že pacienti v testu WCST vyřešili celkově méně kategorií než kontrolní skupina a měli větší množství perseveračních chyb. Špatná schopnost plánování u RS byla prokázána více autory (Arnett et al. 1997, Foong et al. 1997). Ve své průřezové studii Achiron et al. (2013) uvádí snížení exekutivních funkcí spolu s rychlostí třídění informací jako nejčastěji poškozenou doménu u RS.

2.6.5 Fatické funkce a verbální fluence

Afázie se u pacientů s RS vyskytuje velmi zřídka, zatímco narušení verbální fluence bývá uváděno více autory (Achiron et al. 2005, Henry et al. 2006, Brissar et al. 2013). Pacienti s RS oproti zdravým kontrolám vykazovali rozdíly ve fonemické i sémantické fluenci (Henry et al. 2006). Amato et al. (2007) uvádí, že pacienti s PPRS a SPRS hůře skórují v testech sémantické verbální fluence než pacienti s RRRS. Brissart et al. (2013) však uvádí narušenou lexikální verbální fluenci již od časného stádia RRRS. Pacienti s progresivními formami vykazují poruchy nejen lexikální, ale též sémantické fluence (Brissart et al. 2013). Už i u pacientů s CIS byly zjištěny horší výkony ve verbální fluenci (Anhoque et al. 2013) a Potagas et al. (2008) u nich dokonce uvádí sémantickou verbální fluenci jako jednu z nejčastěji poškozených funkcí. Deficit ve verbální fluenci může dle Viterba et al. (2013) predikovat přítomnost kognitivního deficitu.

2.6.6 Vizuospeciální funkce

Zrakově-prostorové funkce nejsou tolik prozkoumané jako ostatní kognitivní domény. Rao et al. (1991a) uvádí u pacientů s RS narušení těchto funkcí. Bruce et al. (2007) zjistili, že vizuospeciální funkce se zhoršují s délkou trvání onemocnění a stupněm EDDS (Schulz et al. 2006). Dle Schultheise et al. (2010) lze na základě zjištěné poruchy vizuospeciální paměti předpovídat zvýšené riziko dopravní nehody.

2.6.7 Potenciální aspekty ovlivňující kognitivní výkon

Výkon v testech kognitivních funkcí může být ovlivněn celou řadou proměnných, které uvádím dále.

2.6.7.1 Deprese

V první řadě se jedná o depresivní symptomatiku. Feinstein et al. (2006) uvádí, že deprese zhoršuje zvláště pracovní paměť. Arnett et al. (1999a) porovnali pacienty s RS s depresí, bez deprese a zdravé kontroly, jimž zadali sérii testů rozdělených na

kognitivně náročné a nenáročné úkoly. Zjistili, že RS pacienti s depresí mají horší výsledky než obě další skupiny v úkolech náročných na kognitivní kapacitu. Titíž autoři Arnett et al. (1999b) následně srovnali 3 stejné skupiny při provádění úloh zaměřených na krátkodobou a pracovní paměť a našli u RS pacientů s depresí selektivní deficit pracovní, ale nikoli krátkodobé paměti. Demaree et al. (2003) porovnávali pacienty s těžkou a mírnou depresí se zdravými kontrolami a našli u pacientů s těžkou depresí horší výkony ve verbální a pracovní paměti. Obecně se dá říci, že deprese má celkově negativní vliv na kognitivní schopnosti, zvláště však na pozornost a paměť.

2.6.7.2 Únava

Únava bývá velmi častou stížností pacientů s RS (Zajicek et al. 2010) a v poslední době se jí začali výzkumníci více zabývat. Winkelmann et al. (2013) svou studii podpořili názor, že únava má souvislost s kognitivním deficitem. Naopak jiní autoři dospěli k odlišným výsledkům. Beatty et al. (2003) vyšetřili pacienty s RS na konci pracovního dne a ačkoliv si pacienti na duševní únavu stěžovali, nemělo to dopad na jejich výkon. Podobné výsledky uvádí Jougoux-Vie et al. (2014), kteří zjistili, že ačkoli si pacienti s RS stěžovali na únavu a tato stížnost korelovala se stížnostmi na mnestické funkce, vztah k objektivně hodnocené poruše paměti se neprokázal.

2.6.7.3 Vizuální a motorické poruchy

Mírné poruchy zraku měly vliv na výkon v testu SDMT (Bruce et al. 2007). Poruchy rychlosti orální motoriky ovlivňovaly výsledky testů vyžadující rychlé ústní odpovědi v testech jako je např. PASAT a COWAT (Arnett et al. 2008).

2.6.8 Potenciální aspekty ovlivňující sebesuzování kognitivních dysfunkcí u RS

Sebesuzování kognitivních funkcí u pacientů s RS se potýkalo s mnohými problémy, poněvadž přesnost těchto měření je ovlivněna různými proměnnými.

Depresivní symptomatika vede k negativnímu a pesimistickému vidění sebe sama a sebehodnocení úbytku kognice je tím mnohdy agravováno. Bruce et al. (2004) zjistili, že pacienti se středně těžkou depresí subjektivně hodnotili svoji kognici nejpřesněji. Naopak pacienti s mírnou depresí své paměťové potíže nadhodnocovali, zatímco pacienti s těžkou depresí tyto obtíže podhodnocovali. Autoři tento vývoj vysvětlují tak, že při progresi deprese z mírného stadia do stadia středně-těžkého dochází ke zhoršení kognitivního deficitu, zatímco negativní sebehodnocení zůstává stejné a oba parametry se vyrovnají. Lovera et al. (2006) ve své studii dali pacientům s RS dotazník Perceived Deficits Questionnaire (PDQ), který je součástí dotazníku Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory, jenž obsahuje 20 položek týkající se subj. kognitivních potíží a srovnali je s výkonem podaným v PASATu a CVLT. Dále pacienti vyplnili Beckovu subjektivní stupnici deprese II (Beck Depression Inventory-II) ke zhodnocení nálady. Autoři našli pouze signifikantní korelace mezi PDQ a BDI II, nikoli mezi PDQ a kognitivními testy. Bruce et al. (2010) ve své studii uvádí, že subjektivně vnímané poruchy paměti (mnestické funkce byly též objektivně zhodnoceny neuropsychologickým testováním) nekorelovaly s výkonem v neuropsychologických testech.

Rosti-Otajärvi et al. (2014) zkoumali vztah mezi subjektivním a objektivním výkonem u pacientů s RRRS a nemocných s progresivní formou RS (není specifikováno zda primární či sekundární). Korelovaly se získané údaje subjektivního hodnocení pacientů a informace od třetích osob stran kognice, nálady a kvality života s objektivním zhodnocením kognitivních funkcí. Údaje získané od pacientů a třetích osob v porovnání s objektivním zhodnocením kognice nebyly příliš přesné. Výsledky studie uvádějí, že skupina RRRS subjektivně pociťovala více kognitivních symptomů než skupina s progresivní formou RS, ačkoliv objektivní zhodnocení to neprokázalo.

Smith et al. (2010) ve své studii uvádí, že sebehodnocení exekutivních dysfunkcí lépe korelovalo s objektivním kognitivním výkonem než s údaji získanými od informátorů. Možnou příčinou je, že poruchy exekutivních funkcí nejsou tak zřejmé jako potíže s pamětí a tudíž mohly informátorům snázeji uniknout. Dalším zjištěním bylo, že pacienti s vyšším vzděláním se posuzovali přesněji.

Schopnost vlastního sebehodnocení paměťových funkcí (metapaměť) zkoumali Beatty et al (1991). Tito autoři uvádí, že pacienti s těžším zdravotním postižením v

rámci RS nehlásili významně větší potíže při zapamatování si událostí, jež se vyskytují v běžném denním fungování, ačkoli vykazovali signifikantně horší výsledky při objektivním měření paměti. Dle Bola et al. (2010) únava, anxieta a deprese měly vliv na sebehodnocení kognitivních funkcí, ale jejich výkon v neuropsychologických testech nezhoršily. Kinsinger et al. (2010) uveřejnili, že u pacientů jejichž deprese a únava se zlepšila po behaviorální terapii, uváděli méně kognitivních příznaků, ačkoliv jejich objektivní neuropsychologický výkon zůstal stejný. Zmírnění deprese i únavy vedlo k větší přesnosti sebehodnocení kognice.

2.7 Koreláty kognitivních dysfunkcí při zobrazení mozku u RS

Zobrazovací vyšetření pomocí magnetické rezonance (MRI) patří k základním paraklinickým vyšetřovacím metodám při diagnostice a sledování pacientů s RS a nabízí možnost hledání podkladu kognitivních dysfunkcí.

Typickým morfologickým nálezem u RS jsou demyelinizační ložiska v bílé hmotě mozku a míchy. Základním kvantitativním parametrem hodnotícím rozsah víceložiskového postižení bílé hmoty je celkový objem hypersignálních lézí v T2-váženém MR zobrazení (lesion load). Korelací mezi objemem T2-hypersignálních lézí a postižením kognice prokázali Rao et al. (1989). Na T1-vážených obrazech mozku je také možné detekovat abnormality v bílé hmotě, které se jeví jako hyposignality a zřejmě odrážejí chronické axonální léze. Následně byla opakovaně prokázána souvislost mezi postižením kognice a celkovým objemem hyper- a hyposignálních lézí (Hohol et al. 1997, Rovaris et al. 1998, Lazeron et al. 2005, Sperling et al. 2001). Lezak et al. (2004) uvádí, že tento vztah se týká zvláště lézí, které narušují kortiko-kortikální spojení. Síla korelace mezi kognitivními parametry a jednotlivými morfologickými markery se významně liší; k nejlepším prediktorům kognitivního deficitu patří atrofie corpus callosum (např. viz Rao et al. 1989). Vztah k mnestickým poruchám mají zvláště demyelinizační léze v oblasti frontálního a mediálního temporálního laloku (Tekok-Kilic et al. 2007, Sánchez et al. 2008). Reuter et al. (2011) zjistili, že verbální učení má souvislost s pravým frontálním lalokem, spleniem a lézemi v Brocově oblasti.

Četní autoři uvádí, že mozková atrofie je silnějším prediktorem kognitivního snížení než objem léze (Benedict et al. 2004, Calabrese et al. 2010). Sumowski et al. (2010a) zjistili, že mozková atrofie predikovala horší paměť a schopnost učení. Nadále uvádí, že premorbidně vyšší intelektuální kapacita snižuje negativní dopad mozkové atrofie na obě zmíněné domény. Atrofie mozku (Benedict et al. 2004, Summers et al. 2008) a šedé kůry mozkové (Benedict et al. 2006, Calabrese et al. 2009) predikují kognitivní deficit lépe než objem lézí. Ještě silnější korelace byla nalezena mezi tíží kognitivního deficitu a šířkou třetí komory, kterou autoři interpretují jako příznak atrofie thalamu, což bylo následně opakovaně prokázáno (Houtchens et al. 2007, Benedict et al. 2013). Atrofie amu je přítomna již v časných stádiích RS včetně CIS (Henry et al. 2008, Ramasamy et al. 2009). Dalším prediktorem kognitivního deficitu u RS jsou intrakortikální demyelinizační léze (Roosendaal et al. 2009). Dále byl publikován fakt, že korová atrofie zvláště ve frontální a temporální oblasti má vliv na verbální fluenci (Amato et al. 2004), rychlost zpracování informací (Tekok-Kilic et al. 2008) a pozornost (Amato et al. 2004). Souvisí též s poškozením mnestických funkcí v oblasti ve vizuální a pracovní paměti (Tekok-Kilic et al.).

Dále byly nalezeny korelace mezi kognitivní dysfunkcí a indexy hodnotícími normálně vypadající mozkovou tkáň (normally appearing brain tissue, NABT) jako je zobrazování difúzního tenzoru a parametr magnetization transfer ratio (Filippi et al. 2000, Rovaris et al. 2002, Dineen et al. 2009, Warlop et al. 2009).

Sumowski et al. (2010a) zjistili, že u pacientů s vyšší kognitivní rezervou (vyšší premorbidní verbální IQ a vzdělání) se účinky mozkové atrofie projeví později než u pacientů s nižší kognitivní rezervou. Podobné výsledky publikoval i Feinstein et al. (2013).

Při užití funkční magnetické rezonance během provádění kognitivních úloh více studií prokázalo, že pacienti s RS vykazují jak zvýšenou aktivaci oblastí, které se aktivují i u zdravých kontrol, tak zapojení dalších (akcesorních) kortikálních oblastí (Penner et al. 2003, Bobholz et al. 2006, Forn et al. 2006, Cader et al. 2006, Bonzano et al. 2009). U pacientů s vyšší kognitivní rezervou se při fMRI vyšetření během úkolu zaměřeného na pracovní paměť projevila vyšší kortikální „úspornost“,

tzn. že k dosažení stejného kognitivního výkonu je zapotřebí menšího objemu aktivní kortikální tkáně (Sumowski et al. 2010b).

Zajímavé zjištění uvádí ve své studii Van Schependom et al. (2014), kteří prováděli EEG vyšetření 308 pacientů s RS s kognitivním poškozením a bez kognitivního poškození. Zjistili, že zhoršení kognice koreluje se snížením koherence EEG signálu, zřejmě v důsledku neuronálního odpojení bílé hmoty spojující hemisféry. EEG analýza může nabídnout alternativní dostupný marker kognitivního postižení u RS.

2.8 Terapie kognitivních dysfunkcí

Zlepšení kognice pacientů je dnes dosahováno farmakoterapií samotného onemocnění RS a pak specificky cvičením kognitivních funkcí, tzv. kognitivní rehabilitací.

2.8.1 Farmakoterapie

Léky ovlivňující onemocnění RS mohou mít pozitivní vliv na kognici. Pliskin et al. (1996) zjistili větší zlepšení ve vizuální paměti u 30 pacientů léčených interferonem beta-1b ve srovnání s placebem. V další rozsáhlé studii bylo 149 pacientů léčeno interferonem beta-1b a pacienti vykazovali větší zlepšení v PASAT během tříletého a pětiletého sledování (Kappos et al. 2009). I další výsledky s interferonem beta-1a vypadají slibně. Fischer et al. (2000) testovali 166 pacientů léčených Interferonem beta-1a detailní kognitivní baterií zaměřenou na zpracování informací, učení a paměť, dále vizuospaciální a exekutivní funkce a nakonec verbální schopnosti pozornost. Zlepšení našli ve všech doménách kromě verbálních schopností a pozornosti a pomalejší zhoršení v PASATu. Weinstein et al. (1999) neprokázali zlepšení kognitivních funkcí při užívání glatiramer acetátu.

Inhibitory cholinesterázy bývají užívány k léčbě poruch paměti, zvláště u pacientů trpících Alzheimerovou demencí. V nezaslepené studii s donepezilem u pacientů s

RS došlo ke zlepšení pozornosti, paměti a exekutivních funkcí, stejně pozitivně byly ovlivněny některé aspekty chování (Greene et al. 2000). Ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii Krupp et al. (2004) našli u pacientů užívajících donepezil zlepšení ve verbální paměti i v subjektivním zhodnocení paměti. Tito autoři však stejné výsledky nezaznamenali ve své rozsáhlejší studii čítajících 120 pacientů (Krupp et al. 2011). Ačkoliv ze začátku menší randomizované kontrolované studie ukazovaly slibné výsledky vlivu donepezilu na kognici, rozsáhlejší studie tyto účinky nepotvrdily. Shaygannejad et al. (2008) také neprokázali pozitivní účinek na kognici při užívání dalšího inhibitoru cholinesterázy a to rivastigminu.

Geisler et al. (1996) uvádí, že léky proti únavě, např. amantadin mohou zlepšit kognici u pacientů s RS. Zjistili, že pacienti užívající amantidin podali lepší výkony v testu SDMT oproti pacientům užívajícím placebo nebo pemoline. Zcela opačné výsledky publikovali Sailer et al. (2000), kteří nezjistili rozdíly v účinku amantadinu ve srovnání s placebo skupinou.

Příslibem zlepšení kognice u RS může být též užívání amfetaminů. Benedict et al. (2008) zjistili u nemocných užívajících sulfát 1-amfetamin zlepšení v testu SDMT a PASAT. V další, o mnoho rozsáhlejší studii se 151 pacienty, Morrow et al. (2009) neprokázali zlepšení v testu SDMT, ale byla zlepšena verbální a vizuální paměť (měřeno testy CVLT a BVMT). Z užívání Ginkgo biloba neměli pacienti žádný benefit stran zlepšení kognice (Johnson et al. 2006).

Tab. 2 Farmakologická léčba kognitivních dysfunkcí u RS

(Benedict, Zivadinov 2011).

Study	Drug (proposed effect)	Number of treated patients	Primary outcome measure	Result	Comment
Smits <i>et al.</i> (1994) ¹⁵⁹	4-aminopyridine (potassium-channel blocker)	20	Multiple neuropsychological tests	–	Crossover design; trend toward + finding on two tests.
Bever <i>et al.</i> (1996) ¹⁴⁵	3,4-diaminopyridine (potassium-channel blocker)	28	Leg strength	–	Crossover design; nicotine not placebo control; BRB secondary outcome matching and alternate forms not reported
Rossini <i>et al.</i> (2001) ¹⁴⁷	4-aminopyridine (potassium-channel blocker)	49	Fatigue Severity Scale	–	Crossover design; neuropsychological assessment with nonstandard battery over three time points, poor control for alternative forms
Geisler <i>et al.</i> (1996) ¹⁴⁸	Amantadine (increased dopamine release)	16	Multiple neuropsychological tests	–	Parallel-group design, placebo control; cognition assessment with nonstandard battery and no designated primary outcome; + trend effect on SDMT
Wilken <i>et al.</i> (2008) ¹⁴⁹	Modafinil (increased norepinephrine and dopamine release)	23	Multiple neuropsychological tests	+	Parallel-group design, but 'no treatment' not placebo control; no adjustment for multiple comparisons; baseline data not reported
Harel <i>et al.</i> (2009) ¹⁵⁰	Methylphenidate (decreased reuptake dopamine and norepinephrine)	14	PASAT	+	Parallel-group design; patients tested before and after single 10mg dose
Benedict <i>et al.</i> (2008) ¹⁵¹	L-amphetamine (increased norepinephrine and dopamine release)	19	Multiple neuropsychological tests	+	Counterbalanced within-subjects design; patients tested after four single doses (placebo, 15 mg, 30 mg, 45 mg)
Morrow <i>et al.</i> (2009) ¹⁵²	L-amphetamine (increased norepinephrine and dopamine release)	108	SDMT	–	Parallel-group design; enrollment 2:1 active to placebo; escalating daily dose to 30 mg; patients selected for deficit on SDMT
Krupp <i>et al.</i> (2004) ¹⁵³	Donepezil (acetylcholinesterase inhibition)	35	SRT; self-report	+	Parallel group design; clinician ratings not blind; groups not matched on disease course; patients selected for deficit in memory
Shaygannejad <i>et al.</i> (2008) ¹⁵⁵	Rivastigmine (acetylcholinesterase inhibition)	30	Wechsler Memory Scale	–	Parallel-group design; outcome outdated and not validated in MS; cognition capacity inclusion criteria not clear; group differences on outcome at baseline
Krupp <i>et al.</i> (2011) ¹⁵⁴	Donepezil (acetylcholinesterase inhibition)	61	SRT; self-report	–	Parallel-group design; up to 10mg daily over 24 weeks; patients selected for deficit in memory
Sumowski <i>et al.</i> (2011) ¹⁵⁶	L-amphetamine (increased norepinephrine and dopamine release)	108	CVLT-II; BVMTR	+	Retrospective analysis of Morrow 2009 study ¹⁵² assessing effects in patients with or without memory impairment

Abbreviations: +, positive; –, negative; BRB, Brief Repeatable Battery; BVMTR, Brief Visuospatial Memory Test–Revised; CVLT-II, California Verbal Learning Test—Second Edition; MS, multiple sclerosis; PASAT, Paced Auditory Serial Addition Test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; SRT, Selective Reminding Test.

2.8.2 Kognitivní rehabilitace u RS

Jedním z prvních výzkumů zabývajících se kognitivní rehabilitací provedli Jonsson et al. (1993), jenž dospěli k překvapivému výsledku, že léčba kognitivních funkcí v první řadě vedla ke snížení depresivní symptomatiky. Ani Lincoln et al. (2002) nepřinesli pozitivní výsledky efektu rehabilitace, poněvadž 240 pacientů s RS účastnících se této studie subjektivně nevnímalo po rehabilitaci zlepšení stavu. Ještě větším zklamáním byly výsledky dvojité zaslepené randomizované studie Solari et al. (2004), která nepotvrdila účinnost tréninku na paměť a pozornost.

Novější výzkumy naštěstí přináší optimističtější výsledky než předešlé studie. Chiaravalloti et al. (2005) svou studii vyzdvihují vliv kognitivní rehabilitačního programu na poruchy paměti a učení s využitím práce s kontextem a imaginací. Pozitivní účinek facilitačního programu zaměřeného na vizuální představivost může kompenzovat horší výbavnost osobních paměťových vzpomínek (Ernst et al. 2013). Autoři zdůrazňují i důležitost správného výběru pacientů, přičemž větší výtěžnost z rehabilitace mají pacienti se středně těžkým deficitem. Plohman et al. (2008) ve své studii uvádí, že u pacientů s RS se po počítačovém tréninku zlepšily poruchy pozornosti. Vogt et al. (2009) zkoumali vliv počítačového tréninku zaměřeného na pracovní paměť a zjistili, že přinesl benefit nejen v oblasti pracovní paměti, ale i rychlosti myšlení. Pozitivní efekt počítačové kognitivní rehabilitace uvádí i jiní autoři (Shatil et al. 2010, Fink et al. 2010, Flavia et al. 2010, Mattioli et al. 2010) a to zejména v oblasti pozornosti, procesu třídění informací a exekutivních funkcí. Dle Shatila et al. (2010) je tedy kognitivní trénink důležitý ke zlepšení kognitivních funkcí a podporuje plasticitu neuronů u pacientů s RS.

Kromě cíleného efektu rehabilitace kognitivní, byl nedávno prokázán i pozitivní efekt tělesného cvičení. Pozitivní vliv fyzické aktivity na kognici uvádí Sandroff et al. (2014). Leavitt et al. (2013) ve své studii zjistili, že aerobní cvičení vedlo ke zvýšení hipokampálního objemu a konektivity, což mělo za následek zlepšení paměti u pacientů s RS. Beier et al. (2014) ve svém výzkumu podpořili hypotézu pozitivního vlivu tělesné zdatnosti na zlepšení exekutivních funkcí.

SPECIÁLNÍ ČÁST

3 Vlastní výzkum

Výsledky byly uveřejněny v těchto původních publikacích v časopisech s IF (viz přílohy).

Štecková T, Hluštík P, Sládková V, Odstrčil F, Mareš J, Kaňovský P. Thalamic atrophy and cognitive impairment in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2014 Apr 30. doi: 10.1016/j.jns.2014.04.026. [Epub ahead of print] **IF₂₀₁₂ 2,243**

Štecková T, Hluštík P, Sládková V, Doláková J, Zapletalová J, Kaňovský P. Kognitivní dysfunkce u pacientů s klinickým izolovaným syndromem a roztroušenou sklerózou. *Čes Slov Neurol N.* 2011;74/107(5):551-555. **IF₂₀₁₁ 0,279**

U pacientů s RS byly opakovaně popsány kognitivní dysfunkce, recentnější studie prokázaly snížení kognitivního výkonu i u pacientů s CIS sděleních (Achiron et al. 2003, Feuillet et al. 2007, Potagas et al. 2008). Publikované výzkumy kognitivních poruch u RS a CIS však referují variabilní výsledky, proto bylo prvním výzkumným cílem naší práce určit a ověřit přítomnost kognitivních dysfunkcí u pacientů s CIS a RRRS s různou délkou trvání nemoci rozsáhlým neuropsychologickým vyšetřením.

Dalším tématem výzkumu bylo hledání morfologického podkladu kognitivních dysfunkcí na MR zobrazení mozku. Je prokázáno, že snížení kognitivního výkonu u RS souvisí s celkovou atrofií mozku (Benedict et al. 2004, Calabrese et al. 2010), ale ještě lépe koreluje s atrofií podkorové šedi, zejména atrofií thalamu (Houtchens et al. 2007). Naším dalším výzkumným cílem bylo tedy potvrdit thalamickou atrofií na MRI nejen u RS, ale též u CIS. Konečným cílem bylo prozkoumat vztah mezi kognitivními poruchami a atrofií podkorové šedi a zvláště thalamu u výše zmíněných skupin.

3.1 Soubor

Náš výzkumný záměr byl schválen příslušnou etickou komisí a byl proveden v souladu s etickými standardy stanovenými Helsinskou Deklarací v roce 1964 a pozdějšími dodatky. Všichni účastníci před zařazením do výzkumného projektu podepsali informovaný souhlas.

Námi vyšetření pacienti byli rekrutováni z Centra pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění CNS Neurologické kliniky FN a LF UP Olomouc. Diagnóza RS byla stanovena dle McDonaldových kritérií. Byla vyšetřena skupina nemocných s CIS a 2 skupiny nemocných s RRRS, kterou tvořili pacienti s délkou trvání onemocnění 5 let a 10 let. Pacienti, kteří prodělali v průběhu předchozího měsíce ataku RS či s těžkým zrakovým postižením, byli ze studie vyloučeni. Stupeň tělesného postižení byl skórován za použití škály EDSS (Kurtzke 1983). Skupina s CIS zahrnovala 12 žen a 7 mužů; ve skupině RS5 byli pacienti s délkou onemocnění 5 let (60 – 71 měsíců) a tvořilo ji 11 žen a 4 muži; skupina RS10, tedy nemocní léčící se po dobu 10 let (120 – 131 měsíců), měla 6 žen a 3 muže. Průměrný věk u nemocných s CIS byl $36,4 \pm 8,7$ roků ve skupině RS5 $35,2 \pm 8,2$ roků a $43,5 \pm 8,7$ roků ve skupině RS10. Zkoumané skupiny byly homogenní z hlediska věku ($P = 0,214$, ANOVA) i pohlaví ($P = 0,921$, Fisherův exaktní test). Průměrná délka vzdělávání byla $13,1 \pm 2,0$ let (CIS), $13,7 \pm 2,3$ roků (RS5) a $16,0 \pm 2,7$ roků (RS10). Neuropsychologické testy byly administrovány 43 pacientům (29 žen a 14 mužů). Všichni pacienti byli testováni dopoledne, aby se zajistila jednotnost testovacích podmínek. Ze 43 pacientů 17 medikovalo antidepresiva SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu).

Pro hodnocení thalamické integrity byli pacienti porovnáváni s věkově a vzděláním odpovídající kontrolní skupinou čítající 19 zdravých dobrovolníků, 5 mužů a 14 žen, průměrného věku $36,4 \pm 6,9$ let. Kontrolní skupina byla rovněž homogenní se skupinami nemocných s RS a CIS z hlediska věku ($P = 0,098$, ANOVA) a pohlaví ($P = 0,921$, Fisherův exaktní test). Kontrolní skupina nebyla psychologicky testována.

3.2 Metodika

Neuropsychologické vyšetření

WCST (Wisconsin Card Sorting Test): Wisconsin test třídění karet se zaměřuje na kvalitu exekutivních schopností. Úkolem je vydedukovat pravidla, podle kterých jsou tříděny karty s obrázky a správně je roztrždit (Heaton et al. 1993). Výsledky obsahovaly čísla, procenta a percentily dosažených kategorií, pokusů, chyb a perseveračních chyb (WCST_Pers_errors).

TOL (Tower of London): Londýnská věž zkoumá schopnost řešit problémy a plánovat (exekutivní funkce). Probandi se mají pokusit na své pracovní ploše co nejméně tahy přemístit kuličky na kolících podle předlohy (Culbertson et al. 2005). Standardní skóry byly vypočteny na celkovou správnost (TOL_správnost), celkové pohyby (TOL_pohyby), celkový iniciační (počáteční) čas, celkový exekutivní čas (TOL_exek_čas) a celkový čas.

CWT (Stroop Colour-Word Test): Stroopův test měří psychomotorické tempo a pracovní paměť, schopnost přesouvat cílenou pozornost, přizpůsobit se měnícím se požadavkům (flexibilitu) a potlačit habituální odpověď na úkor netypické. Test má 3 části. První dvě závisí na kvalitě pozornosti a psychomotorického tempa, (část 1: během daného časového úseku co nejrychleji číst slova označující barvy, část 2: během daného časového úseku co nejrychleji jmenovat barvy jednotlivých obdélníků); třetí část je velmi senzitivní na schopnost potlačit habituální reakci/odpověď (vyšetřovaný jedinec jmenuje barvy, bez ohledu na to, jaká tam jsou napsaná slova) (Howieson et al. 2004).

BDI II (Beck Depression Inventory II): Beckova subjektivní stupnice deprese II - výsledkem je celkový hrubý skóre měřící tíži depresivních symptomů (Beck et al. 1996).

TMT (Trail Making Test): Test (tvoření) cesty má dvě části: A a B. Část A (spojování číselných bodů) je zejména ukazatelem psychomotorického tempa. Část B (spojování číselných a písmenkových bodů v sekvenci/pořadí) vyžaduje širší škálu duševních schopností, jako je rozpoznání písmen a čísel, zrakové vyhledávání,

dělení pozornosti, flexibilitu, pracovní paměť a motorické schopnosti (Reitan et al. 1994).

JLO (Judgment of Line Orientation test): Test (posouzení orientace) čar se zaměřuje na zrakově-prostorovou percepci. Na testovací předloze jsou v horní části znázorněny zkrácené úsečky v různých úhlech. Úkolem probanda je ze spodní vzorové části vybrat z množství delších očíslovaných úseček ty, které sklonem odpovídají vyobrazeným zkráceným úsečkám (Kempen et al. 1994).

TTP (Benton Test of Tactile Perception): Bentonův test taktilního čítí sestává ze dvou paralelních řad 10 karet, z nichž každá představuje geometrický tvar, sestavený z jemného skelného papíru (smirkového papíru). Vyšetřovaná osoba dostane instrukci použít pravou nebo levou ruku k nahmatání testového obrazce (který je ukryt před pohledem pod stolem) a poté zrakově určit odpovídající tvar z 12 kreseb geometrických obrazců. Maximální čas k prozkoumání každého tvaru je třicet sekund a odpověď je vyžadována do 45 sekund (Dee et al. 1970, Strauss et al. 2006).

VFT (Verbal Fluency Test): Test verbální fluence hodnotí schopnost vybavit si co nejvíce slov dle určitého kritéria během fixního časového úseku (obvykle jedna minuta). My jsme zkoumali lexikální verbální fluenci užitím písmen N, K a P (verze písmen pro ČR) (Preiss et al. 2002).

PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test): Auditivní sčítací test se zaměřuje na poruchy pozornosti a sluchovou paměť. Participantů sčítají páry náhodných čísel jdoucích za sebou, jež jsou verbálně prezentovány v třísekundovém a dvousekundovém intervalu (Gronwall 1977).

BVMT-R (Brief Visuospatial Memory Test – Revised): Test měří zrakově-prostorovou paměť. Probandům se 3x po sobě na dobu 10 sekund ukáží karty se 6 geometrickými tvary, které si mají zapamatovat a zakreslit. Celkové vybavení je součtem skóre 3 pokusů. Po 30 minutách (oddálené vybavení) se účastníci pokouší nakreslit obrazce znovu. Nakonec účastníci vybírají z prezentovaných setů obrazců ty, které jim byly ukázány na začátku testování (Benedict et al. 1977).

DSST (Digit Symbol Substitution Test): Test se skládá z řad obsahující malé nevyplněné čtverečky a nad každým čtverečkem je přiřazeno číslo od 1 do 9. Nad těmito řadami je vytištěna legenda párující každé číslo s rozdílným nesmyslným symbolem. Po zácvičném pokusu musí proband vyplnit prázdné čtverečky symbolem, který je spárovaný s číslem nad čtverečkem. Délka trvání testu je 90 sekund. Testovým skóre je množství správně vyplněných čtverečků. Subjekti jsou na začátku motivováni, aby provedli úkol co nejrychleji a nejpřesněji (Howieson et al. 2004).

Všechny standardizované testy byly administrovány a vyhodnoceny dle jejich manuálu.

Získávání a zpracování MRI

MR zobrazovací studie byly provedeny na přístroji Siemens Avanto 1.5 Tesla (Siemens Medical, Erlangen, Germany). Pro měření objemu byla použita sekvence MPRAGE (magnetization-prepared rapid gradient echo) s parametry TI = 500 ms; TR=30 ms, TE=5 ms; 80 koronárních vrstev po 2,5 mm). Thalamické a intrakraniální objemy byly segmentovány automaticky za použití FSL nástrojů (FMRIB's Software Library, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl) (Smith et al. 2004), konkrétně FIRST (Patenaude et al. 2011) k měření pravých a levých thalamických objemů (R_Thal and L_Thal) a SIENAX (Smith et al. 2002) k měření intrakraniálních a mozkových objemů. Thalamické frakce (Th_Frac) byly vypočítány jako poměry levého a pravého thalamického objemu ve vztahu k intrakraniálnímu objemu každého účastníka (např. Mean_Thal) navíc byly vypočteny parametry průměru jako průměr levé a pravé strany.

Statistické zpracování

Ve většině neuropsychologických testů vyšší číselný skór znamenal vyšší (lepší) kognitivní výkon. V těchto testech jsme předpovídali pozitivní korelaci mezi testovými skóry a normalizovaným objemem thalamu. Výjimky byly u testových parametrů TMT A a B, kde nižší skóre znamenalo vyšší výkon; proto jsme očekávali

negativní korelaci. Podobně negativní korelace byla očekávána i u testu BDI II. Pro vypočtení korelací s thalamickým objemem u PASATu bylo skóre vypočítáno jako průměr 3 sekundového intervalu a 2 sekundového intervalu, podobně jako u Houtchense et al. (2007).

Rozdíly mezi skupinami byly statisticky analyzovány užitím jak neparametrických testů Kruskal Wallisova testu, Fisherova exaktního testu a Mann-Whitneyova testu, tak i parametrických analýz rozptylu (ANOVA) a analýz kovariací (ANCOVA). Studované parametry byly testovány Shapirovým-Wilkeovým testem normality. Následně jsme použili Pearsonovy korelační koeficienty pro proměnné s normálním rozložením a Spearmanovy korelační koeficienty pro zbývající proměnné.

3.3 Výsledky

Neuropsychologie

Procentuální zobrazení míry úspěšnosti (rozděleno do tří pásem: nadprůměr – průměr – podprůměr/poškození) dosažené v neuropsychologických testech je uvedeno v tab. 3.

Tab. 3 Procentuální míra úspěšnosti v neuropsychologickém testování

		WCST	TOL					CWT				TTP		TMT		JLO	BVMT-R				
		perseverativní chyby	pohyby	správnost	iniciační čas	exekutivní čas	celkový čas	čtení	barvy	interferenční čas 1	interferenční čas 2	pravá ruka	levá ruka	A	B		1	2	3	celkové vybavení	oddálené vybavení
CIS	Nadprůměr	6	29	41	24	24	18	18	24	24	18	0	0	12	35	59	24	18	06	18	12
	Průměr	18	41	41	65	47	53	35	41	41	18	82	76	53	24	35	29	47	71	47	71
	Podprůměr/ Poškození	76	29	18	12	29	29	47	35	35	65	18	24	35	41	6	47	35	24	35	18
RS 5 let	Nadprůměr	13	60	67	33	33	13	7	13	33	20	0	0	7	40	47	13	13	7	13	13
	Průměr	33	20	13	67	47	60	73	53	47	40	73	67	60	33	33	47	60	60	60	47
	Podprůměr/ Poškození	53	20	20	0	20	27	20	33	20	40	27	33	33	27	20	40	27	33	27	40
RS 10 let	Nadprůměr	0	11	33	44	11	11	11	22	22	22	0	0	0	11	33	11	11	11	11	11
	Průměr	44	78	56	56	78	56	33	33	33	56	78	78	11	33	0	56	78	78	67	89
	Podprůměr/ Poškození	56	11	11	0	11	33	56	44	44	22	22	22	89	56	67	33	11	11	22	0

Z 19 pacientů sledovaných pro CIS chybovalo 18 (94 %) (tj. skórovalo v nejnižším pásmu) nejméně v 1 testu a 14 pacientů chybovalo (82 %) nejméně ve 3 testech. Ani jeden z 24 pacientů s RS5 a RS10 úspěšně nezakončil všechny testy. Nejvíce poškozenou skupinou byla RS10, ve které 8 pacientů chybovalo (89 %) ve 3 testech. Nejzávažnější poškození bylo zjištěno ve WCST, CWT, TMT A i B, VFT a PASAT. Pacienti ze skupiny RS5 skórovali v BDI II mírnou depresi, zatímco ostatní skupiny vykazovali pouze známky minimální deprese.

Tab. 4 Rozdíly mezi skupinami CIS, RS 5 a RS 10 v testovaných parametrech

	CIS (n=19) průměr ± SD (odchylka)	RS 5 let (n=15) průměr ± SD (odchylka)	RS 10 let (n=9) průměr ± SD (odchylka)
WCST kategorie	3.1±2.2 (0-6)	4.1±2.5 (0-6)	4.4±2.0 (1-6)
WCST persever. chyby	4.4±2.3 (1-8)	5.4±2.3 (1-8)	5.9±1.4 (3-7)
TOL pohyby	98.7±16.5 (66-132)	105.5±21.8 (50-124)	100.0±7.0 (86-110)
TOL správnost	103.6±13.4 (78-126)	109.5±16.6 (82-132)	99.9±11.5 (78-114)
TOL iniciační čas	103.1±15.6 (88-138)	111.3±16.6 (96-148)	110.4±18.5 (90-144)
TOL exekutivní čas	95.8±14.6 (66-114)	96.9±20.7 (50-116)	92.9±20.0 (42-110)
TOL celkový čas	94.3±16.4 (50-114)	92.1±19.3 (50-110)	94.4±11.2 (76-112)
CWT čtení	6.4±1.6(4-10)	6.3±1.4 (4-10)	6.7±1.6 (4-10)
CWT barvy	6.1±1.9 (4-10)	6.0±1.8 (4-10)	6.1±2.0 (3-9)
CWT interfer. čas 1	5.7±2.0 (1-8)	5.7±2.1 (3-10)	6.4±2.0 (4-10)
CWT interfer. čas 2	6.8±2.5 (2-10)	6.3±2.1 (3-10)	5.9±1.8 (4-10)
TTP pravá ruka	8.9±2.0 (3-10)	8.6±1.7 (5-10)	7.8±1.8 (4-10)
TTP levá ruka	8.3±2.2 (3-10)	7.8±2.2 (3-10)	7.8±1.7 (5-10)
VFT	19.2±17.8 (3-63)	34.7±24.3 (3-78)	29.9±28.8 (3-91)
TMT A	37.5±14.6 (17-78)	45.9±25.4 (23-121)	51.1±10.1 (39-70)
TMT B	97.3±46.1 (51-210)	94.5±67.7 (54-311)	102.2±44.1 (60-180)
BDI II	9.8±13.2 (0-54)	14.0±11.5 (2-47)	11.3±8.8 (1-24)
JLO	25.6±5.5 (6-30)	25.3±4.4 (14-30)	23.2±3.5 (19-29)
BVMT-R 1	46.2±13.5 (21-73)	46.5±12.7 (22-66)	47.0±11.3 (36-71)
BVMT-R 2	42.9±15.6 (15-66)	46.4±13.1 (15-64)	49.9±7.5 (38-62)
BVMT-R 3	46.2±13.5 (15-63)	45.0±15.4 (15-61)	49.6±9.5 (33-61)
BVMT-R celkové vybavení	44.5±14.6 (15-70)	45.4±14.7 (15-66)	48.4±9.0 (36-64)
BVMT-R oddálené vybavení	47.1±12.4 (22-64)	44.4±16.5 (15-64)	51.0±7.0 (40-60)
PASAT 3 s.	43.3±13.2 (19-59)	37.9±16.3 (4-60)	35.6±12.2 (22-54)
PASAT 2 s.	32.5±13.3 (12-54)	27.2±9.9 (5-51)	25.3±9.4 (14-39)
DSST	10.7±2.6 (7-15)	9.9±2.8 (5-15)	10.0±3.1 (6-15)

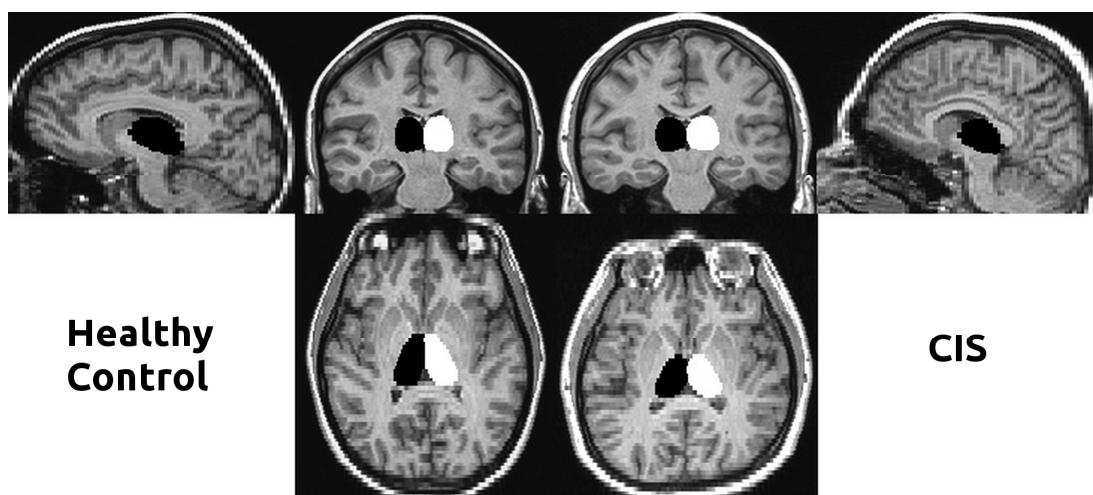
Mezi skupinami pacientů s CIS a RS5 a RS10 nebyly signifikantní rozdíly v testovaných parametrech s výjimkou testu TMT A, kdy Mann-Whitneův test prokázal signifikantně vyšší hodnoty parametru TMT A_1 ve skupině RS10 (medián 49) ve srovnání se skupinou RS5 (medián 38, P = 0,041) a se skupinou CIS (medián 35, P = 0,026). Po začlenění věku jako nezávislé proměnné ve statistických analýzách, efekt ve skupině nedosáhl statistické významnosti, ale testový skóre testu TMT A ukázal trend zhoršení výkonu s délkou onemocnění (P = 0,079, ANCOVA). Schopnost provádět zrakově-prostorové vyhodnocení (JLO) ukázala na postupné

zhoršení související délkou onemocnění, o čemž svědčí i zvyšující se výskyt abnormálních skóre (CIS: 6 %, RS5: 20 %, RS10: 67 %), ale bez statistické signifikance.

Měření thalamické integrity

Thalamická segmentace byla provedena u všech pacientů a kontrol, viz následující obrázek.

Obr. 4 Thalamická segmentace u zdravých kontrol (vlevo) a pacientů s CIS s redukovanou thalamickou frakcí (vpravo)

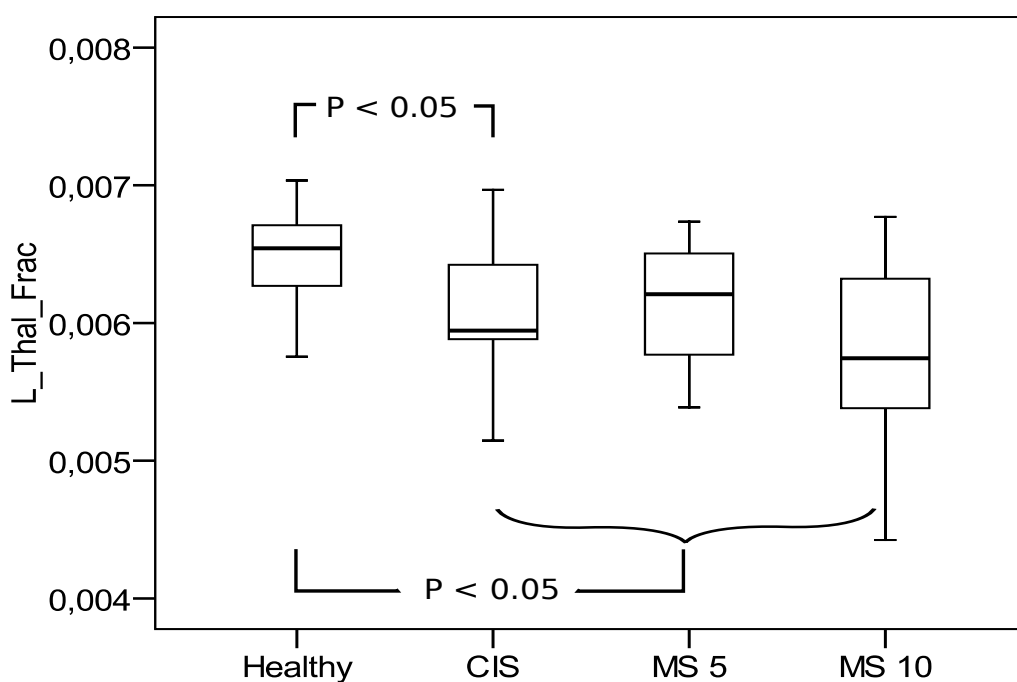


Při popisu zjištěných výsledků užíváme následujících zkratk: L_Thal – levý thalamus, L_Thal_Frac – levá thalamická frakce, P_Thal – pravý thalamus, P_Thal_Frac – pravá thalamická frakce.

Thalamické objemy ukázaly významný účinek skupiny (L_Thal: $P=0,047$, $\Prům_Thal$: 0,045, neparametrický Kruskal-Wallisův test), nicméně, post-hoc testy neodhalily signifikantní párové rozdíly.

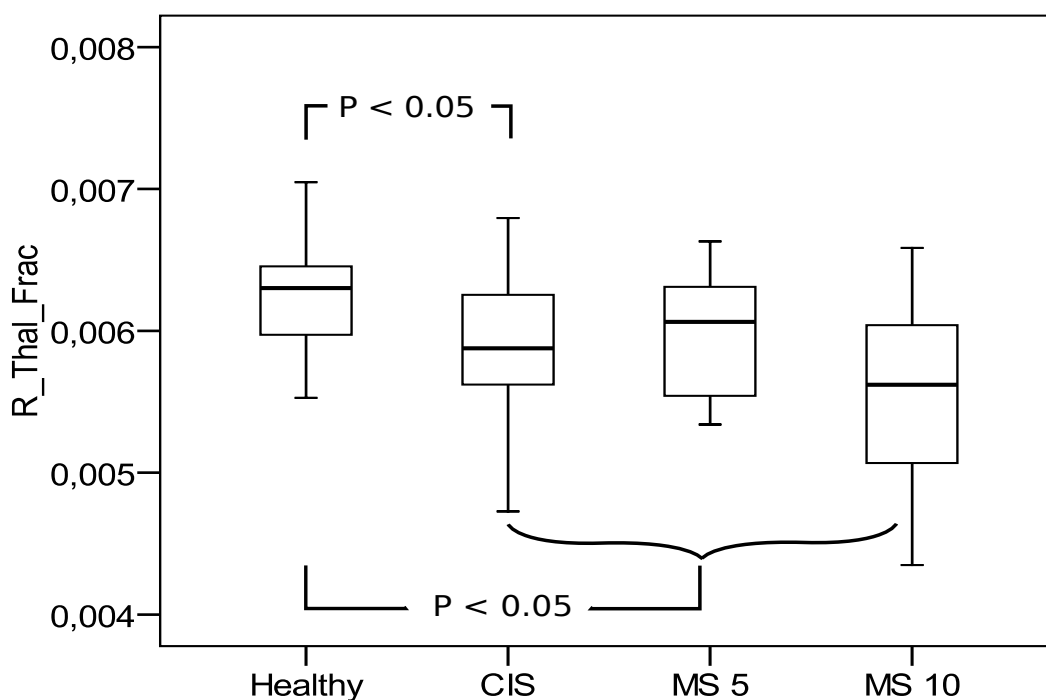
Levé (L_Th_Frac, $P=0,003$) a pravé (R_Th_Frac, $P = 0,005$) thalamické frakce byly normalizovány k intrakraniálnímu objemu a ukázaly signifikantní změny napříč skupinami (ANOVA). Plánované post-hoc srovnání všech pacientů s kontrolami ukázalo signifikantní zmenšení v levých (L_Thal_Frac, $P = 0,001$) a pravých (R_Thal_Frac, $P = 0,004$) thalamických frakcích (jednostranný t-test), viz následující obrázky.

Obr. 5 Kvartilový diagram levé thalamické frakce u zkoumaných skupin



Pozn. Vodorovné ohraničení boxu znázorňuje 25. a 75. percentil, horizontální silná linie uvnitř boxu představuje medián a „vousy“ představují maximum a minimum.

Obr. 6 Kvartilový diagram pravé thalamické frakce u zkoumaných skupin



Pozn. Vodorovné ohraničení boxu znázorňuje 25. a 75. percentil, horizontální silná linie uvnitř boxu představuje medián a „vousy“ představují maximum a minimum.

Celá skupina pacientů také vykázala zmenšení objemu mozku o 6,2 % v porovnání se zdravými kontrolami ($P = 0,021$, t-test).

Atrofie thalamu byla nalezena u všech nemocných s RS, nejméně výraznější však byla po 10 letech trvání nemoci. Statisticky významný úbytek tkáně byl zaznamenán i u skupiny s CIS ve srovnání s kontrolami. Výrazněji byl postižen levý thalamus. L_Thal_Frac , $P = 0,007$, R_Thal_Frac , $P = 0,038$ (jednostranný t-test).

Korelace mezi výsledky neuropsychologických testů a objemem thalamů thalamickými měřeními

Bylo nalezeno množství statisticky signifikantních korelací mezi neuropsychologickými testovými skóry a thalamickými objemovými parametry ve všech vyšetřovaných skupinách.

WCST: U pacientů s CIS se projevila statisticky signifikantní korelace mezi WCST_Pers_chybami and L_Thal ($r = 0,451$), R_Thal ($r = 0,490$), and Prům_Thal ($r = 0,475$). To potvrdilo hypotézu, že atrofie thalamu je spojena s více perseverativními chybami v úkolu.

TOL: Ve skupině CIS byly nalezeny signifikantní korelace mezi TOL_pohyby a všemi thalamickými parametry (frakce a objemy): L_Thal ($r = 0,610$), R_Thal ($r = 0,527$), Prům_Thal ($r = 0,569$), L_Thal_Frac ($r = 0,616$), R_Thal_Frac ($r = 0,592$), Prům_Thal_Frac ($r = 0,613$) TOL_správnost korelovala s L_Thal ($r = 0,543$), R_Thal ($r = 0,539$), and Prům_Thal ($r = 0,544$). TOL_celkový čas koreloval s L_Thal_Frac ($r = 0,590$), Prům_Thal_Frac ($r = 0,538$). Tyto výsledky podpořily tvrzení, že při menší atrofii thalamu je potřeba menší množství pohybů k řešení úkolu, úkol je proveden v kratším čase a vykazuje méně chyb.

CWT: Žádné signifikantní korelace nebyly nalezeny.

BDI II: Ve skupině CIS byla nalezena signifikantní negativní korelace mezi BDI-2 skórem and L_Thal_Frac ($r = -0,448$). Ve skupině RS 5 byly nalezeny negativní korelace pro následující měření: L_Thal ($r = -0,489$), R_Thal ($r = -0,454$), Prům_Vol_Thal ($r = -0,457$). Ve skupině RS 10, byly nalezeny signifikantní pozitivní korelace mezi R_Thal ($r = 0,664$), R_Thal_Frac ($r = 0,672$), Prům_Vol_Thal ($r = 0,597$). Pro toto měření byla očekávána negativní korelace, neboť výraznější thalamická atrofie v pokročilém stádiu onemocnění může být spojena s vyšším skóre deprese.

TMT: V celé skupině pacientů byly nalezeny negativní korelace mezi TMT_A_1 a thalamickými frakcemi, průměrem thalamické frakce a průměrem thalamického objemu: L_Thal ($r = -0,376$), R_Thal ($r = -0,363$), Průměr_Thal ($r = -0,378$), L_Thal_Frac ($r = -0,355$), R_Thal_Frac ($r = -0,333$) Průměr_Thal_Frac ($r = -0,365$).

V CIS skupině bylo nalezeno několik signifikantních negativních korelací mezi TMT_A_1 a TMT_B_1 skóry a thalamickými měřeními. TMT_A_1 korelovaly s L_Thal ($r = -0,516$), L_Thal_Frac ($r = -0,564$), R_Thal_Frac ($r = -0,564$) a Prům_Thal_Frac ($r = -0,572$). TMT_B_1 korelovaly s L_Thal ($r = -0,551$), R_Thal ($r = -0,520$), Prům_Thal ($r = -0,537$). Tyto výsledky naznačují, že výraznější thalamická atrofie je spojena s větším poškozením distribuce vizuálního vyhledávání a pozornosti a pomalejším psychomotorickým tempem.

JLO: V celé skupině byla korelace těsně pod hladinou významnosti ($r = 0,266$, $P = 0,0505$). Ve skupině CIS byla nalezena signifikantní pozitivní korelace mezi L_Thal ($r = 0,468$). RS5 let: JLO vs. L_Thal ($r = 0,445$). Čím je větší thalamus, tím méně je poškozeno zrakově-prostorové zpracování.

TTP: Ve skupině CIS byly nalezeny signifikantní korelace mezi parametry testu taktility a L_Thal ($r = 0,518$). To znamená, že čím je menší atrofie thalamu, tím méně je narušena taktilní percepce. Nebo naopak, thalamická atrofie je spojena se sníženým hmatovým vjemem.

VFT: Žádné signifikantní korelace nebyly nalezeny.

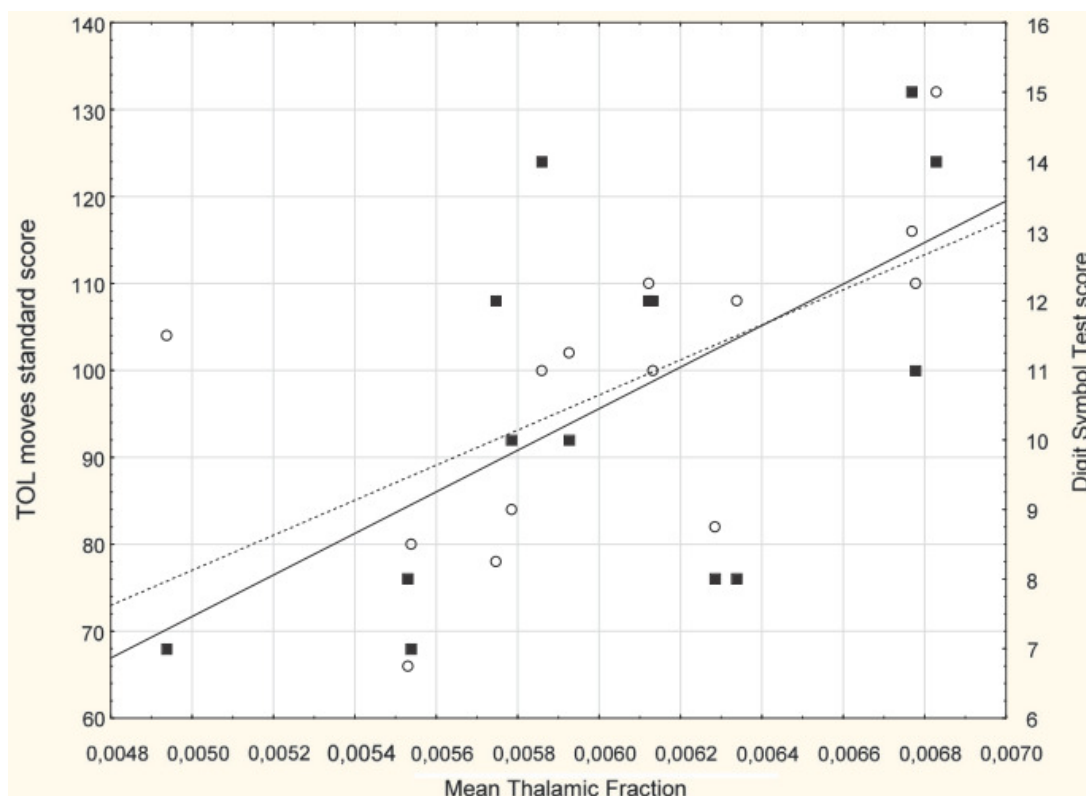
PASAT: V celé RS skupině byla signifikantní slabá pozitivní korelace mezi PASATem and R_Thal ($r = 0,282$). Ve skupině CIS byly nalezeny signifikantní pozitivní korelace mezi PASAT skóre a L_Thal ($r = 0,627$), R_Thal ($r = 0,638$) a Prům_Thal ($r = 0,636$). Z těchto výsledků pramení tvrzení, že čím větší je thalamus, tím lepší je sluchová pracovní paměť a pozornost.

BVMT-R: Žádné signifikantní korelace nebyly nalezeny.

DSST: V celé skupině následující parametry signifikantně korelovaly s testovým skóre: L_Thal_Frac ($r = 0,299$), R_Thal_Frac ($r = 0,290$) a Prům_Thal_Frac ($r = 0,300$). Ve skupině CIS byly nalezeny signifikantní pozitivní korelace mezi testovým skóre a L_Thal ($r = 0,515$), L_Thal_Frac ($r = 0,555$), R_Thal_Frac ($r = 0,583$), a Prům_Thal_Frac ($r = 0,577$). Tato pozitivní korelace je v souladu s naším předpokladem, že pacienti s vyšším objemem thalamu mají rychlejší psychomotorické tempo. Nebo jinak řečeno, čím výraznější thalamická atrofie, tím pomalejší psychomotorické tempo. V následujícím obrázku je znázorněna korelace

thalamické atrofie u CIS s narušením exekutivních funkcí v testu TOL a rychlosti procesu třídění informací a vizuální pracovní paměti v testu DSST.

Obr. 7 Bodový graf testových skóre TOL a DSST proti průměru thalamických frakcí u podskupiny CIS



Pozn. TOL – celkový počet pohybů znázorňují prázdné kruhy (Pearson $r = 0,613$, $P < 0,05$), DSST – výsledky znázorňují plné čtverce (Pearson $r = 0,577$, $P < 0,05$).

3.4 Diskuze

Naše studie odhalila vysoký výskyt kognitivních poruch ve všech podskupinách pacientů s RS, důkazy o poškození thalamu a významné vztahy mezi mnohými kognitivními parametry a měřeními thalamické integrity.

Významný výskyt kognitivního postižení jsme pozorovali již v časných stádiích RS, podobně jako jiní autoři ve svých sděleních (Achiron et al. 2003, Olivares et al. 2005, Feuillet et al. 2007, Potagas et al. 2008), přičemž nejvíce narušenými oblastmi byly lexikální verbální fluence, sluchová paměť (Achiron et al. 2005), exekutivní funkce a psychomotorické tempo. Drobné nedostatky se objevovaly v distribuci pozornosti a počáteční kódování do paměti ve vizuální modalitě bylo také oslabeno. Výskyt kognitivních dysfunkcí nalezených v naší studii byl vyšší než v dostupných literárních údajích (Feuillet et al. 2007), což je pravděpodobně způsobeno poněkud širším záběrem vybraných kognitivních testů.

Naše práce poskytuje přímé srovnání 3 skupin pacientů s různou dobou trvání onemocnění, ve které jsme zjistili obdobné kognitivní poruchy ve všech sledovaných skupinách. Pouze test psychomotorického tempa ukázal progresivní zhoršení související s délkou onemocnění. Zjistili jsme také trend v postupném snížení zrakově-prostorových schopností. Je překvapivým zjištěním, že v některých testech skupina CIS dopadla nejhůře, což může do jisté míry souviset s horší adaptací na nedávno sdělenou diagnózu a nejistotou ohledně budoucího průběhu nemoci.

Celkově naše výsledky potvrzují, že stupeň závažnosti kognitivního postižení významně nesouvisí s délkou onemocnění (Kesselring et al. 2005, Feuillet et al. 2007) a že kognitivní dysfunkce jsou přítomny již u CIS a jsou podobné těm, které jsme našli v pozdějších stádiích RS. Potvrdilo se, že kognitivní dysfunkce patří mezi hlavní příznaky objevující se již v počátečních fázích RS. Depresivní symptomy se s délkou onemocnění neprohloubily a zdá se, že více souvisí s fyzickými omezeními jednotlivého pacienta a adaptací rodiny na pacientovo onemocnění. Vzhledem k tomu, že kognitivní deficit je spojen s výrazným snížením kvality života (Benito-Leon et al. 2002, Kesselring et al. 2005), naše výsledky podtrhují důležitost úsilí o integraci kognitivní rehabilitace v raných fázích RS.

Pomocí MRI mozku a automatické segmentace thalamu a mozku jsme potvrdili výsledky publikací popisující thalamickou atrofii jak u pacientů s RS (Kesselring et al. 2005, O'Brien et al. 2008, Schoonheim et al. 2012, Benedict et al. 2013), tak i ve skupině CIS (Henry et al. 2008, Ramasamy et al. 2009).

V mnoha kognitivních doménách narušený výkon koreloval s objemem thalamu. Ve všech neuropsychologických měřeních vyjma deprese, byl směr korelace (pozitivní nebo negativní) takový, jaký jsme předpokládali. Pro depresi jsme predikovali negativní korelaci mezi BDI II (vyšší skóre znamenalo větší depresivitu) a relativní velikostí thalamu. To bylo skutečně zjištěno u dvou podskupin pacientů (CIS a RS5), zatímco u skupiny pacientů RS10 byla korelace pozitivní. Vztah mezi thalamickou integritou a depresí může být zřejmě volnější než je tomu u kognitivních parametrů.

Pacienti s RS dosáhli horších výsledků ve sluchové paměti a psychomotorickém tempu než ve studii Houtchense et al. (2007). Podobně jako v nedávno uveřejněné práci Schoonheima et al. (2012) jsme i v naší studii na základě vyšetření rozsáhlou neuropsychologickou baterií našli kognitivní domény, které korelovaly s menším objemem thalamu. Patřila k nim porucha exekutivních funkcí, horší taktilní vnímání, snížené psychomotorické tempo a zhoršená pozornost. Podobné výsledky byly prokázány také u pacientů s CIS.

Tyto výsledky podporují hypotézu, že normalizovaný objem thalamu koreluje s poškozením ve více kognitivních doménách jak u pacientů s CIS tak i RS. Thalamická atrofie u CIS pravděpodobně odráží difuzní, ale většinou stále latentní poškození hemisférické bílé hmoty (tzv. „normally appearing white matter“) (Filippi et al. 1995), jejíž dráhy propojují rozsáhlé neuronové sítě podporující jednotlivé kognitivní funkce. Předpokládáme, že proces postupného úbytku bílé hmoty začíná dříve, než se objeví zřejmé klinické příznaky, a atrofie thalamu tak může být přítomna již při prvním klinickém příznaku RS a může tak podporovat diagnózu RS. Přítomnost thalamické atrofie u nemocných s CIS apeluje na potřebu kognitivní rehabilitace již v počátcích onemocnění.

Jako jistý limit naší práce vnímáme menší velikost podskupin. Relativně malá velikost vzorku omezuje užítí našich výsledků pro klinické účely. Vzhledem k tomu, že výsledky u RS byly do jisté míry replikací předchozího výzkumu, je žádoucí ověřit zejména výsledky na větší skupině pacientů s CIS. Větší přesnost našeho měření by byla možná při použití MR přístroje s magnetickým polem o velikosti 3 Tesla.

Kombinací komplexního neuropsychologického testování a MRI mozku jsme dospěli k následujícím závěrům:

1. Kognitivní poruchy u CIS svou charakteristikou odpovídají kognitivním poruchám vyskytujícím se v pozdějších fázích RS.
2. Závažnost kognitivního postižení a depresivní symptomatiky nemá souvislost s délkou onemocnění.
3. Dysfunkce ve více kognitivních doménách jsou doprovázeny thalamickou atrofií mozku již na počátku onemocnění.
4. Tíže kognitivního postižení je přímo úměrná rozsahu thalamického poškození neboli velikosti atrofie thalamu.

4 Závěr

Přítomnost kognitivních poruch je u nemocných s RS velmi častá, první příznaky lze detekovat již v počátečních fázích onemocnění. Mají významný dopad na činnosti běžného života, např. i na řídičské schopnosti nemocných a snižují jeho kvalitu. Také nepříznivě ovlivňují dodržování léčebného režimu i výsledky rehabilitační péče. Pacienti s kognitivním deficitem se celkově méně angažují v sociálních aktivitách a vyžadují větší asistenci při vykonávání běžných denních činností. Znevýhodnění pacientů s RS a současně s kognitivním deficitem se významně projevuje ve snížené zaměstnanosti, u těchto nemocných bylo také zaznamenáno vyšší riziko ztráty zaměstnání.

Výsledky naší práce poukázaly na přítomnost obdobných kognitivních poruch u nemocných s CIS a RRRS s různou délkou trvání nemoci. Nepotvrdili jsme, že by délka onemocnění významně souvisela se závažností kognitivního postižení a depresivní symptomatikou. I u pacientů s CIS menší objem thalamu koreloval s poruchou kognitivních dysfunkcí, stejně jako u pacientů s RRRS, a tíže kognitivního postižení byla přímo úměrná rozsahu thalamického poškození neboli velikosti atrofie thalamu.

Na základě našeho zjištění, že již na začátku onemocnění RS jsou přítomny kognitivní poruchy a různá míra atrofie thalamu, považujeme za velmi důležité nejen včasné zahájit adekvátní léčbu RS, ale také provést diagnostiku kognitivních poruch a v případě nalezení deficitu zahájit kognitivní rehabilitaci. Domníváme se, že tento postup může zpomalit či zmírnit kognitivní deficit a zastavit nebo i zvrátit rozvoj thalamické atrofie, podobně jako to bylo prokázáno na experimentálních modelech depresí navozené atrofie hippocampu.

5 Souhrn

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému, při kterém dochází k demyelinizaci nervových vláken a ztrátě axonů. Výskyt kognitivních poruch u RS je všeobecně znám, ale v odborné literatuře vždy nepanuje shoda stran jednotlivých kognitivních dysfunkcí a míry jejich přítomnosti. Kognitivní poruchy zhoršují kvalitu života u RS a mohou souviset s atrofií šedé hmoty, zejména podkorové a zvláště atrofií thalamu. V posledních letech se zájem soustředil též na kognitivní dysfunkce u klinicky izolovaného syndromu (CIS).

Prvním cílem práce bylo vyšetřit jednotlivé kognitivní domény a zjistit přítomnost kognitivních dysfunkcí u pacientů s CIS a relabující-remitentní roztroušenou sklerózou (RRRS) s různou délkou trvání nemoci a provést přímé srovnání těchto 3 skupin. Dalším cílem bylo detekovat thalamickou atrofii na MRI mozku. Konečným cílem bylo prozkoumat vztah mezi kognitivními poruchami a atrofií thalamu u výše zmíněných skupin.

Vyšetřovaná skupina zahrnovala 43 pacientů (19 s CIS a 24 s RRRS), kteří podstoupili neuropsychologické testování zahrnující různé kognitivní domény, subjektivní hodnocení tíže depresivní symptomatiky a také zobrazovací vyšetření MR mozku na přístroji 1,5 Tesla. Thalamické objemy automaticky segmentované z MRI dat byly srovnávány s 19 zdravými kontrolami. Dále byly testovány korelace mezi kognitivním výkonem a objemem thalamu.

Kognitivní poruchy byly zjištěny u většiny pacientů ze skupiny CIS a RRRS, přičemž nejvíce poškozeny byly exekutivní funkce, sluchová paměť, lexikální verbální fluence, rozdělování (distribuce) pozornosti a psychomotorické tempo. Kognitivní poruchy a deprese nevykazovaly statisticky signifikantní korelaci s délkou onemocnění. Jak u pacientů s CIS tak i RRRS byla prokázána thalamická atrofie. U obou skupin pacientů s menším objemem thalamu nejvíce souvisela porucha exekutivních funkcí, snížené taktilní vnímání, nižší psychomotorické tempo a zhoršená pozornost.

Pomocí kombinace komplexního neuropsychologické testování a MRI mozku, naše studie ukazuje, že kognitivní poruchy u CIS jsou podobné těm, které jsou nalezeny v pozdějších fázích RRRS. Dysfunkce ve více kognitivních doménách jsou doprovázeny thalamickou atrofií již na počátku onemocnění a tíže kognitivního postižení je v mnoha doménách přímo úměrná rozsahu thalamického poškození.

6 Summary

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the central nervous system characterized by the presence of demyelination of nerve fibers and loss of axons. The occurrence of cognitive impairment in MS is widely known, but in the literature there is no clear consensus regarding individual cognitive deficits and the extent of their presence. Cognitive deficits worsen the quality of life in multiple sclerosis and may be associated with deep gray matter atrophy, more specifically subcortical and especially thalamic atrophy. In recent years, attention has also been paid to cognitive deficits in clinically isolated syndrome (CIS).

First aim of the dissertation was to determine the presence of individual cognitive deficits in patients with CIS and relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) with different disease duration using neuropsychological testing and to make a direct comparison of these three groups. The next aim was to detect atrophy of the thalamus on brain MRI. The third and final aim was to examine the relationship between cognitive deficits and thalamic atrophy in the investigated groups.

Study group included forty-three patients (19 with CIS and 24 with RRMS), who underwent brain MRI at 1.5 Tesla clinical scanners and neuropsychological testing involving multiple cognitive domains and subjective scoring of the severity of depression symptoms. Thalamic volumes automatically segmented from MRI data were compared to 19 matched healthy controls. Correlations were sought between cognitive performance on individual tests and the normalized volume of the thalamus.

Cognitive impairment was detected in the majority of both CIS and MS patients, who were most severely affected in executive functions, auditory memory, lexical verbal fluency, distribution of attention and psychomotor speed. Cognitive impairment and depression were not significantly correlated to disease duration. Both CIS and MS patients demonstrated thalamic atrophy compared to controls. In both patient groups, thalamic atrophy was most associated with impaired executive functions, decreased tactile perception, lower psychomotor speed and impaired attention.

Using a combination of comprehensive neuropsychological testing and brain MRI, our study demonstrates that cognitive deficits in CIS are similar to those found in the later stages of MS, deficits in multiple cognitive domains are accompanied by thalamic atrophy even early in the disease, and that the cognitive impairment may be directly related to the amount of thalamic damage.

7 Literatura

Achiron A, Barak Y. Cognitive changes in early MS: a call for common framework. *J Neurol Sci* 2006;245:47–55.

Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:443–46.

Achiron A, Doniger GM, Harel Y, Appleboim-Gavish N, Lavie M, Simon ES. Prolonged response times characterize cognitive performance in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2007;14(10):1102-8.

Achiron A, Polliack M, Rao SM, Barak Y, Lavie M, Appelboim N, Harel Y. Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:744–9.

Achiron A, Chapman J, Magalashvili D, Dolev M, Lavie M, Bercovich E, Polliack M, Doniger GM, Stern Y, Khilkevich O, Menascu S, Hararai G, Gurevich M, Barak Y. Modeling of cognitive impairment by disease duration in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *PLoS One.* 2013;1;8(8):710-58.

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):89-93.

Amato MP, Ponziani G, Pracucci G, Bracco L, Siracusa G, Amaducci L. Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Arch Neurol.* 1995 ;52(2):168-72.

Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol.* 2001;58:1602–6.

Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Battaglini M, Bartolozzi ML, Stromillo ML, Guidi L, Siracusa G, Sorbi S, Federico A, De Stefano N. Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2007; 64(8):1157-61.

Amato MP, Razzolini L, Goretti B, Stromillo ML, Rossi F, Giorgio A, Hakiki B, Giannini M, Pastó L, Portaccio E, De Stefano N. Cognitive reserve and cortical atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology* 2013;7;80(19):1728-33.

Amato, MP et al. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two year follow up. *Neurology* 2010;75:1134–1140.

Anhoque CF, Biccás-Neto L, Domingues SC, Teixeira AL, Domingues RB. Cognitive impairment is correlated with reduced quality of life in patients with clinically isolated syndrome. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(2):74-7.

Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Wright B, Bender WI, Wurst JM, et al. Depressed mood in multiple sclerosis: Relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *Neuropsychology.* 1999a;13(3):434-46.

Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Bender WI, Wurst JM, Tippin JM. Depression in multiple sclerosis: Relationship to working memory capacity. *Neuropsychology.* 1999b;13(4):546-56.

Arnett PA, Rao SM, Grafman J, Bernardin L, Luchetta T, Binder JR, et al. Executive functions in multiple sclerosis: An analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities. *Neuropsychology.* 1997;11(4):535-44.

Arnett PA, Smith MM, Barwick FH, Benedict RH, Ahlstrom BP. Oralmotor slowing in multiple sclerosis: Relationship to neuropsychological tasks requiring an oral response. *J Int Neuropsychol Soc.* 2008;14(3):454-62.

Baddeley A. Working memory. London: Oxford University Press. 1986

Bagert B, Camplair P, Bourdette D. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: natural history, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2002;16:445–55.

Beatty WW, Goodkin DE, Hertsgaard D, Monson N. Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis. Do diagnostic type, disease duration, and disability matter? *Arch Neurol* 1990b;47:305–8.

Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA. Cognitive disturbances in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1989;46(10):1113-9.

Beatty WW, Goodkin DE. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis. an evaluation of the mini-mental state examination. *Arch Neurol.* 1990a;47(3):297-301.

Beatty WW, Goretti B, Siracusa G, Zipoli V, Portaccio E, Amato MP. Changes in neuropsychological test performance over the workday in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol.* 2003;17(4):551-560.

Beatty WW, Monson N. Metamemory in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1991;13(2):309-27.

Beatty WW, Monson N. Problem solving by patients with multiple sclerosis: Comparison of performance on the wisconsin and california card sorting tests. *J Int Neuropsychol Soc.* 1996;2(2):134-40.

Beatty WW. Cognitive and emotional disturbances in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1993;11:189–204.

Beatty, W. W. & Aupperle, R. L. Sex differences in cognitive impairment in multiple sclerosis. *Clin. Neuropsychol.* 2002;16:472–480.

Beaumont JF: Introduction to neuropsychology. The Guilford, New York, 1983.

Beck AT, Steer RA, Ball R, et al. Beck Depression Inventory, 2nd ed. Psychological Corporation, 1996.

Beier M, Bombardier CH, Hartoonian N, Motl RW, Kraft GH. Improved Physical Fitness Correlates With Improved Cognition in Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;4(14)00177-4

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):1301-1306.

Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, et al. Validity of the minimal assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol* 2002;16(3):381-97.

Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol* 2002;16:381–97.

Benedict RH, Hulst HE, Bergsland N, et al. Clinical significance of atrophy and white matter mean diffusivity within the thalamus of multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 2013;19:1478-84.

Benedict RH, Munschauer F, Zarevics P, Erlanger D, Rowe V, Feaster T, et al. Effects of l-amphetamine sulfate on cognitive function in multiple sclerosis patients. *J Neurol.* 2008;255(6):848-852.

Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: Comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol.* 2004;61(2):226-230.

Benedict RH, Carone DA, Bakshi R. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J. Neuroimaging.* 2004;14(Suppl.3):36S–45.

Benedict RH, Zivadinov R. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2011;7(6):332-42.

Benedict RH, Brandt J. *Brief Visuospatial Memory Test-Revised Professional Manual.* Psychological Assessment Resources, Inc. Lutz 1997.

Benedict RH, Zivadinov R, Carone DA, Weinstock-Guttman B, Gaines J, Maggiore C, Sharma J, Tomassi MA, Bakshi R. Regional lobar atrophy predicts memory impairment in multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol.* 2005;26(7)1824–1831.

Benito-León J, Morales JM, Rivera-Navarro J. Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol.* 2002;9(5):497-502.

Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8 year old longitudinal study. *Europ Neurol* 2007;57(4):193–202

Bermel, R. A., Sharma, J., Tjoa, C. W., Puli, S. R. Bakshi, R. A semiautomated measure of whole-brain atrophy in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2003;208:57–65.

Bever CTJ, Grattan L, Panitch HS, Johnson KP. The brief repeatable battery of neuropsychological tests for multiple sclerosis: A preliminary serial study. *Mult Scler.* 1995;1(3):165-9.

Blahová Dušánková J. Neuropsychiatrické a kognitivní poruchy a psychoterapie u roztroušené sklerózy. *Neuro Praxi* 2012;(13SupIC):27-30.

Bobholz JA, Rao SM, Lobeck L, Elsinger C, Gleason A, Kanz J, et al. fMRI study of episodic memory in relapsing-remitting MS: Correlation with T2 lesion volume. *Neurology.* 2006;14;67(9):1640-1645.

Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol* 2003;16:283–8.

Bol Y, Duits AA, Hupperts RM, Verlinden I, Verhey FR. The impact of fatigue on cognitive functioning in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil.* 2010;24(9):854-62.

Bonzano L, Pardini M, Mancardi GL, Pizzorno M, Roccatagliata L. Structural connectivity influences brain activation during PVSAT in multiple sclerosis. *Neuroimage.* 2009;1;44(1):9-15.

Borghi M, Cavallo M, Carletto S, Ostacoli L, Zuffranieri M, Picci RL, Scavelli F, Johnston H, Furlan PM, Bertolotto A, Malucchi S. Presence and Significant Determinants of Cognitive Impairment in a Large Sample of Patients with Multiple Sclerosis. *PLoS One.*29:2013.

Brassington JC, Marsh NV. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychol Rev* 1998;8:43–77.

Brissart H, Morele E, Baumann C, Debouverie M. Verbal episodic memory in 426 multiple sclerosis patients: impairment in encoding, retrieval or both? *Neurol Sci.* 2012;33(5):1117-23.

Brissart H, Morele E, Baumann C, Perf ML, Leininger M, Taillemite L, Dillier C, Pittion S, Spitz E, Debouverie M. Cognitive impairment among different clinical courses of multiple sclerosis. *Neurol Res.* 2013;35(8):867-72.

Bruce JM, Arnett PA. Self-reported everyday memory and depression in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2004;26(2):200-14.

Bruce JM, Bruce AS, Arnett PA. Mild visual acuity disturbances are associated with performance on tests of complex visual attention in MS. *J Int Neuropsychol Soc* 2007;13(3): 544-48.

Bruce JM, Bruce AS, Hancock L, Lynch S. Self-reported memory problems in multiple sclerosis: Influence of psychiatric status and normative dissociative experiences. *Arch Clin Neuropsychol.* 2010;25(1):39-48.

Bruce JM, Hancock LM, Arnett P, Lynch S. Treatment adherence in multiple sclerosis: Association with emotional status, personality, and cognition. *J Behav Med.* 2010;33(3):219-27.

Cader S, Cifelli A, Abu-Omar Y, Palace J, Matthews PM. Reduced brain functional reserve and altered functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *Brain.* 2006;129(Pt2):527-37.

Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009;66(9):1144-50.

Calabrese M, Rocca MA, 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): 376-383

Canellopoulou M, Richardson JT. The role of executive function in imagery mnemonics: evidence from multiple sclerosis. *Neuropsychologia*. 1998; 36(11):1181-8.

Charcot JM. *Lectures on the Diseases of the Nervous System Delivered at la Salpêtrière*. London: New Sydenham Society, 1877.

Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1139-51.

Chiaravalloti ND, DeLuca J, Moore NB, Ricker JH. Treating learning impairments improves memory performance in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Mult Scler*. 2005;11(1):58-68.

Comi G, Filippi M, Martinelli V, Campi A, Rodegher M, Alberoni M, Sirabian G, Canal N. Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci*. 1995;132(2):222–7.

Correale J, Ysraelit MC, Fiol MP. Benign multiple sclerosis: does it exist? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012;12(5):601-9.

Culbertson WC, Zillmer EA. *Tower of London - Drexel University (TOLdx)*: 2nd edition. Multi-Health Systems Inc. 2005.

Dee HL, Benton AL. A cross-modal investigation of spatial performances in patients with unilateral cerebral disease. *Cortex* 1970;6:261–272.

DeLuca J, Chelune GJ, Tulsky DS, et al. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol*. 2004;26(4):550-62.

DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ, Christodoulou C, Engel RA. Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1998;20(3):376-90.

Demaree HA, DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ. Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: Implications for rehabilitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(5):661-3.

Demaree HA, Gaudino E, DeLuca J. The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Cogn Neuropsychiatry*. 2003;8(3):161-171.

Denney D, Sworowskia A, Lynch S. Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005;20(8):967-981.

Denney DR, Gallagher KS, Lynch SG. Deficits in processing speed in patients with multiple sclerosis: evidence from explicit and covert measures. *Arch Clin Neuropsychol* 2011;26(2):110-119.

Denney DR, Lynch SG, Parmenter BA. A 3-year longitudinal study of cognitive impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: speed matters. *J Neurol Sci*. 2008;267(1-2):129-36.

DeSousa EA, Albert RH, Kalman B. Cognitive impairments in multiple sclerosis: a review. *Am J Alzheimer's Dis Other Demen* 2002;17:23–9.

Diamant J, Vašina L. *Kapitoly z neuropsychologie*. Brno: FF MU. 1998

Dineen RA, Vilisaar J, Hlinka J, Bradshaw CM, Morgan PS, Constantinescu CS, et al. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain*. 2009;132(Pt1):239-49.

Dhikav V, Anand KS. Is hippocampal atrophy a future drug target? *Med Hypotheses*. 2007;68(6):1300-6.

Drew M, Tippett LJ, Starkey NJ, Isler RB. 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(1):1–19.

Dusankova JB, Kalincik T, Havrdova E, Benedict RH. Cross cultural validation of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) and the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Clin Neuropsychol*. 2012;26(7):1186-200.

Ellis, AW, Young AW. Human cognitive neuropsychology. London: Lawrence Erlbaum Associates, Ltd. 1988.

Ernst A, Blanc F, Voltzenlogel V, deSeze J, Chauvin B, Manning L. Autobiographical memory in multiple sclerosis patients: assessment and cognitive facilitation. *Neuropsychol Rehabil.* 2013;23(2):161-81.

Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, et al. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992a;55:869–76.

Feinstein A, Youl B, Ron M. Acute optic neuritis. A cognitive and magnetic resonance imaging study. *Brain* 1992b;115:1403–15.

Feinstein A. Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *J Neurol Sci.* 2006;15;245(1-2):63-6.

Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler* 2011;17(11):1276-81.

Feinstein A. Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;254(Suppl 2):II73-6.

Feinstein A, Lapshin H, O'Connor P, Lanctôt KL. Sub-threshold cognitive impairment in multiple sclerosis: the association with cognitive reserve. *J Neurol.* 2013;260(9):2256-61.

Fernandes AM, Zhang H, Dewey RB, et al. Vertigo in MS: utility of positional and particle repositioning maneuvers. *Neurology* 2000;55(10):1566-9.

Feuillet L, Reuter F, Audoin B, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis *Mult Scler* 2007;13:124-127.

Filippi M, Campi A, Dousset V, et al. A magnetization transfer imaging study of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology* 1995;45:478-482.

Filippi M, Tortorella C, Rovaris M, Bozzali M, Possa F, Sormani MP, Iannucci G, Comi G. Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(2):157-61.

Fink F, Rischkau E, Butt M, Klein J, Eling P, Hildebrandt H. Efficacy of an executive function intervention programme in MS: A placebo-controlled and pseudo-randomized trial. *Mult Scler*. 2010;16(9):1148-51.

Fischer JS, Priore R, Jacobs L, Cookfair D, Rudick R, Herndon RM, et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2000;48(6):885-92.

Fisk JD, Archibald CJ. Limitations of the paced auditory serial addition test as a measure of working memory in patients with multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2001;7(3):363-72.

Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, et al. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994;21(1):9-14.

Flavia M, Stampatori C, Zanotti D, Parrinello G, Capra R. Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2010;15;288(1-2):101-5.

Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Davie CA, Kartsounis LD, Thompson AJ, et al. Executive function in multiple sclerosis. the role of frontal lobe pathology. *Brain*. 1997;120(1):15-26.

Forn C, Barros-Loscertales A, Escudero J, Belloch V, Campos S, Parcet MA, et al. Cortical reorganization during PASAT task in MS patients with preserved working memory functions. *Neuroimage*. 2006;31(2):686-91.

Forn C, Belloch V, Bustamante JC, Garbin G, Parcet-Ibars MA, Sanjuan A, et al. A symbol digit modalities test version suitable for functional MRI studies. *Neurosci Lett*. 2009;456(1):11-14.

Franklin GM, Heaton RK, Nelson LM, Filley CM, Seibert C. Correlation of neuropsychological and MRI findings in chronic/progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 1988;38(12):1826-1829.

Frohman EM, Frohman TC, Zee DS, et al. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005;4(2):111-21.

Galeazzi GM, Ferrari S, Giaroli G, et al. Psychiatric disorders and depression in multiple sclerosis outpatients: impact of disability and interferon beta therapy. *Neurol Sci* 2005;26(4):255-62.

Geisler MW, Sliwinski M, Coyle PK, Masur DM, Doscher C, Krupp LB. The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1996;1;53(2):185-8.

Ghaffar O, Feinstein A. Multiple sclerosis and cannabis: a cognitive and psychiatric study. *Neurology* 2008;71:164–169.

Ghezzi A, Goretti B, Portaccio E, Roscio M, Amato MP. Cognitive impairment in pediatric multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2010;31(Suppl2):S215-8.

Glanz BI, Dégano IR, Rintell DJ, Chitnis T, Weiner HL, Healy BC. Work productivity in relapsing multiple sclerosis: associations with disability, depression, fatigue, anxiety, cognition, and health-related quality of life. *Value Health*. 2012;15(8):1029-35.

Glanz IB, Healy BC, Hviid LE, et al. Cognitive deterioration in patients with early multiple sclerosis: a 5-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;22:38–43.

Grafman J, Rao S, Bernardin L, Leo GJ. Automatic memory processes in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1991 *Arch Neurol*;48(10):1072-5.

Grasso MG, Lubich S, Guidi L, et al. Cerebellar deficit and respiratory impairment: a strong association in multiple sclerosis? *Acta Neur Scand* 2000;101(2):98-103.

Greene YM, Tariot PN, Wishart H, Cox C, Holt CJ, Schwid S, et al. A 12-week, open trial of donepezil hydrochloride in patients with multiple sclerosis and associated cognitive impairments. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(3):350-6.

Gronwall DM. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills*. 1977;44:367–73.

Haase CG, Lienemann M, Faustmann PM. Neuropsychological deficits but not coping strategies are related to physical disability in multiple sclerosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;258(1):35-9.

Hankomäki E1, Multanen J, Kinnunen E, Hämäläinen P. The progress of cognitive decline in newly diagnosed MS patients. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(3):184-91.

Havel IM. Věda o duši. *Vesmír*. 2000;79:363.

Havrdová E et al. *Neuroimunologie*. Maxdorf 2001, Praha.

Havrdová E et al. *Roztroušená skleróza*. Mladá fronta a.s. 2013, Praha.

Havrdová E. *Roztroušená skleróza*. *Čes Slov Neurol N* 2008; 71/104(2):121-132.

Havrdová E et al. *Roztroušená skleróza*. Maxdorf 2005, Praha.

Hawkes, C. H. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. *Mult. Scler*. 2007;13:610–615.

Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS, Burks JS, Franklin GM. Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol*. 1985;53(1):103-110.

Heaton, RK, Chelune, GJ, Talley, JL, Kay, GG, Curtiss, G. *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Revised and Expanded. Psychological Assessment Resources, Inc. 1993.

Henry JD, Beatty WW. Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2006;44(7):1166-74.

Henry RG, Shieh M, Okuda DT, et al. Regional grey matter atrophy in clinically isolated syndromes at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1236–44.

Hohol MJ, Guttmann CR, Orav J, Mackin GA, Kikinis R, Khoury SJ, et al. Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1997;54(8):1018-1025.

Honarmand K, Akbar N, Kou N, Feinstein A. Predicting employment status in multiple sclerosis patients: The utility of the MS functional composite. *J Neurol* 2011;258(2):244-9.

Houtchens MK, Benedict RHB, Killiany R, et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;69:1213–1223.

Howieson DB, Lezak MD, Loring DW. Orientation and attention. *Neuropsychological assessment*, Oxford University Press, 2004.

Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonnevile LM, de Groot V, Reuling IE, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology*. 2004;63(2):335-9

Huijbregts SCJ, Kalkers NF, de Sonnevile LMJ, et al. Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *J Neurol Sci* 2006;245:187–94.

Janculjak D, Mubrin A, Brinar V, Spilich G. Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104(3):221–27.

Jennekens-Schinkel A, Laboyrie PM, Lanser JB, van der Velde EA. Cognition in patients with multiple sclerosis after four years. *J Neurol Sci*. 1990;99(2-3):229-47.

Johnson SK, Diamond BJ, Rausch S et al. The Effect of Gingko Biloba on Functional Measures in Multiple Sclerosis: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Explore* 2006; 2(1):19–24.

Jongen PJ, Wesnes K, van Geel B, Pop P, Sanders E, Schrijver H, Visser LH, Gilhuis HJ, Sinnige LG, Brands AM; COGNISEC study group. Relationship between Working Hours and Power of Attention, Memory, Fatigue, Depression and Self-Efficacy One Year after Diagnosis of Clinically Isolated Syndrome and Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *PLoS One*. 2014;1;9(5):e96444.

Jønsson A, Korfitzen EM, Heltberg A, Ravnborg MH, Byskov-Ottosen E. Effects of neuropsychological treatment in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1993;88(6):394-400.

Jougleux-Vie C, Duhin E, Deken V, Outteryck O, Vermersch P, Zéphir H. Does fatigue complaint reflect memory impairment in multiple sclerosis? *Mult Scler Int*. 2014;2014:692468.

Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung H, Miller DH, et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5 year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):987-997.

Kempen JH, Kritchevsky M, Feldman ST. Effect of visual impairment on neuropsychological test performance. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994;16:223–231.

Kenealy P, Beaumont JG, Lintern T, Murrell R. Autobiographical memory in advanced multiple sclerosis: Assessment of episodic and personal semantic memory across three time spans. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8(6):855-60.

Kesselring J, Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005;4:643–652.

Kiesseir BC. Assessing long-term effects of disease modifying drugs. *J Neurol* 2006; 253(6):23/30.

Kinsinger SW, Lattie E, Mohr DC. Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychology*. 2010;24(5):573-80.

Klonoff H, Clark C, Oger J, Paty D, Li D. Neuropsychological performance in patients with mild multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis.* 1991;179(3):127-31.

Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2007;13(1):67-72.

Košč M. Základy psychológie. Slovenské pedagogické nakladateľstvo. Bratislava, 2001.

Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS, Elkins LE. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology.* 2004;63(9):1579-1585.

Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, Pai LY, Muenz LR, He D, Benedict RH, Goodman A, Rizvi S, Schwid SR, Weinstock-Guttman B, Westervelt HJ, Wishart H. Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. *Neurology.* 2011;76(17):1500-7.

Kujala P, Portin R, Revonsuo A, Ruutinen J. Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;59(1):77-82.

Kujala P, Portin R, Revonsuo A, Ruutinen J. Automatic and controlled information processing in multiple sclerosis. *Brain.* 1994;117(5):1115-26.

Kujala P, Portin R, Ruutinen J. The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow-up. *Brain* 1997;120(Pt 2):289-97.

Kulišťák P. Neuropsychologie, Portál Praha, 2003.

Kurtzke JF. Epidemiology in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1975;51:110-157

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.

Landro NI, Sletvold H, Celius EG. Memory functioning and emotional changes in early phase multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2000;15:37-46.

Langdon DW, Amato MP, Boringa J, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler* 2012;18(6):891-8.

Langdon DW, Thompson AJ. Multiple sclerosis: A preliminary study of selected variables affecting rehabilitation outcome. *Mult Scler*. 1999;5(2):94-100.

Lazeron RH, Boringa JB, Schouten M, Uitdehaag BM, Bergers E, Lindeboom J, et al. Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2005;11(5):524-531.

Lazeron RH, de Sonneville LM, Scheltens P, Polman CH, Barkhof F. Cognitive slowing in multiple sclerosis is strongly associated with brain volume reduction. *Mult Scler*. 2006;12(6):760-8.

Leavitt VM, Cirnigliaro C, Cohen A, Farag A, Brooks M, Wecht JM, Wylie GR, Chiaravalloti ND, Deluca J, Sumowski JF. Aerobic exercise increases hippocampal volume and improves memory in multiple sclerosis: Preliminary findings. *Neurocase*. 2013 Oct 4. [Epub ahead of print]

Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment* fourth edition. Oxford University Press. London. 2004.

Lincoln NB, Dent A, Harding J, Weyman N, Nicholl C, Blumhardt LD, et al. Evaluation of cognitive assessment and cognitive intervention for people with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;01;72(1):93-8.

Lovera J, Bagert B, Smoot KH, Wild K, Frank R, Bogardus K, et al. Correlations of perceived deficits questionnaire of multiple sclerosis quality of life inventory with Beck depression inventory and neuropsychological tests. *J Rehabil Res Dev*. 2006;43(1):73-82.

Lublin FD. The incomplete nature of multiple sclerosis relapse resolution. *J Neurol Sci* 2007;256(Suppl1):S14-8.

Mattioli F, Stampatori C, Bellomi F, Capra R, Rocca M, Filippi M. Neuropsychological rehabilitation in adult multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2010;31:S271-4.

McCarthy M, Beaumont JG, Thompson R, Peacock S. Modality-specific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol.* 2005;20(6):705-18.

Mendez MF. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Int J Psychiatry Med* 1995;25(2):123-30.

Messinis L, Kyprianidou A, Malefaki S, Papatheanasopoulos P. Neuropsychological deficits in long-term frequent cannabis users. *Neurology* 2006;66:737–739.

Morrow SA, Kaushik T, Zarevics P, Erlanger D, Bear MF, Munschauer FE, et al. The effects of L-amphetamine sulfate on cognition in MS patients: Results of a randomized controlled trial. *J Neurol.* 2009;256(7):1095-102.

O'Brien AR, Chiaravalloti N, Goverover Y, et al. Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:761–769.

Olivares T, Nieto A, Sanchez MP, et al. Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:191- 97.

Pardini M, Uccelli A, Grafman J, Yaldizli O, Mancardi G, Roccatagliata L. Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Mar 31. doi:10.1136/jnnp-2013-307275. [Epub ahead of print]

Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, et al. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage.* 2011;56:907–922.

Patten SB, Svenson LW, Metz LM. Psychotic disorders in MS: population-based evidence of an association. *Neurology* 2005;65(7):1123-5.

Patti F, Amato M, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, Goretti B, et al. 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 (COGIMUS) study. *Mult Scler.* 2009;15(7):779-788.

Paul RH, Blanco CR, Hames KA, Beatty WW. Autobiographical memory in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc.* 1997;3(3):246-51.

Pavisian B, Macintosh BJ, Szilagyi G, Staines RW, O'Connor P, Feinstein A. Effects of cannabis on cognition in patients with MS: A psychometric and MRI study. *Neurology.* 2014 Apr 30. [Epub ahead of print]

Pelosi L, Geesken JM, Holly M, et al. Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. *Brain* 1997;120:2039–58.

Penner IK, Rausch M, Kappos L, Opwis K, Radü EW. Analysis of impairment related functional architecture in MS patients during performance of different attention tasks. *J Neurol.* 2003;250(4):461-72.

Peyser JM, Rao SM, LaRocca NG, Kaplan E. Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 1990;47:94–97.

Piras MR, Magnano I, Canu EDG, et al. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:878–85.

Pittas F et al. Smoking is associated with progressive disease course and increased progression in clinical disability in a prospective cohort of people with multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2009;256:577–585.

Plhánková A. Učebnice obecné psychologie. Academia. Praha 2004.

Pliskin NH, Hamer DP, Goldstein DS, Towle VL, Reder AT, Noronha A, et al. Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b. *Neurology.* 1996;47(6):1463-8.

Plohmann AM, Kappos L, Ammann W, Thordai A, Wittwer A, Huber S, et al. Computer assisted retraining of attentional impairments in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(4):455-62.

Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-6.

Potagas C, Giogkarakaki E, Koutsis G, et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci*. 2008;15:267:100–106.

Preiss M et al. *Klinická neuropsychologie*, Grada Publishing, spol. s r. o. Praha 1998.

Preiss M, Kalivodová Z, Kundrátová I, et al. Test verbální fluence – vodítka pro všeobecnou dospělou populaci. *Psychiatrie* 2002;6:74–77.

Ramagopalan SV, Valdar W, Criscuoli M, DeLuca GC, Dymment DA, Orton SM, Yee IM, Ebers GC, Sadovnick AD; Canadian Collaborative Study Group. Age of puberty and the risk of multiple sclerosis: a population based study. *Eur J Neurol*. 2009;16(3):342-7.

Ramagopalan SV, Valdar W, Dymment DA, DeLuca GC, Orton SM, Yee IM, Criscuoli M, Ebers GC, Sadovnick AD. Canadian Collaborative Study Group. No effect of preterm birth on the risk of multiple sclerosis: a population based study. *BMC Neurol*. 2008;1;8:30

Ramasamy D, Benedict R, Cox J, et al. Extent of cerebellum, subcortical and cortical atrophy in patients with MS. A case-control study. *J Neurol Sci* 2009;282:47-54.

Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *J Clin Exp Neuropsychol* 1986;8(5): 503–542

Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. frequency, patterns, and prediction..*Neurology*. 1991a;41(5):685-691.

Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. impact on employment and social functioning. *Neurology*. 1991b;41(5):692-696.

Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, St Aubin-Faubert P, Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology*. 1989;39(2Pt1):161-6.

Reitan RM, Wolfson D. A selective and critical review of neuropsychological deficits and the frontal lobes. *Neuropsychol Rev* 1994;4:161–198.

Reuter F, Zaaraoui W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I, Confort-Gouny S, Cozzone PJ, Ranjeva JP, Pelletier J, Audoin B. Cognitive impairment at the onset of multiple sclerosis: relationship to lesion location. *Mult Scler* 2011;17(6):755-8.

Roosendaal SD, Moraal B, Pouwels PJ, Vrenken H, Castelijns JA, Barkhof F, et al. Accumulation of cortical lesions in MS: Relation with cognitive impairment. *Mult Scler*.2009;15(6):708-14.

Rosti-Otajärvi E, Ruutiainen J, Huhtala H, Hämäläinen P. Relationship between subjective and objective cognitive performance in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2014 Feb 20. doi: 10.1111/ane.12238

Rovaris M, Filippi M, Falautano M, Minicucci L, Rocca MA, Martinelli V, et al. Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 1998;50(6):1601-8.

Rovaris M, Iannucci G, Falautano M, Possa F, Martinelli V, Comi G, et al. Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis: An exploratory study with diffusion tensor MR imaging. *J Neurol Sci*. 2002;195(2):103-109.

Ruet A, Delorie M, Charré-Morin J, Hamel D, Brochet B. Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology* 2013;80(16):1501-8.

Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, Ingle GT, Miller DH, Borrás C, Brochet B, Dousset V, Falautano M, Filippi M, Kalkers NF, Montalban X, Polman CH, Langdon DW. A longitudinal study of cognition in primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2005;128:2891–2898.

Sailer M, Heinze HJ, Schoenfeld MA, Hauser U, Smid HG. Amantadine influences cognitive processing in patients with multiple sclerosis. *Pharmacopsychiatry*. 2000;33(1):28-37.

Sánchez MP, Nieto A, Barroso J, Martín V, Hernández MA. Brain atrophy as a marker of cognitive impairment in mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2008;15(10):1091-9.

Sandroff BM¹, Klaren RE, Pilutti LA, Dlugonski D, Benedict RH, Motl RW. Randomized controlled trial of physical activity, cognition, and walking in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2014;261(2):363-72.

Savettieri, G. et al. Gender related effect of clinical and genetic variables on the cognitive impairment in multiple sclerosis. *J. Neurol*. 2004;251:1208–1214.

Schoonheim MM, Popescu V, Rueda Lopes, FC, et al. Subcortical atrophy and cognition: sex effects in multiple sclerosis. *Neurology* 2012;79:1754–1761.

Schultheis MT, Weisser V, Ang J, Elovic E, Nead R, Sestito N, et al. Examining the relationship between cognition and driving performance in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(3):465-73.

Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH. Cognition in the stage multiple sclerosis. *J Neurol* 2006;253(8):1002-1010.

Shatil E, Metzger A, Horvitz O, Miller A. Home-based personalized cognitive training in MS patients: A study of adherence and cognitive performance. *Neurorehabilitation*. 2010;26(2):143-53.

Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, Zanjani HA, Zakizade N. Effects of rivastigmine on memory and cognition in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 2008;35(4):476-81.

Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Va der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:1132-1141.

Smith MM, Arnett PA. Awareness of executive functioning deficits in multiple sclerosis: Self versus informant ratings of impairment. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2010;32(7):780-7.

Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage.* 2004;23(Suppl):S208–19.

Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, et al. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage.* 2002;17:479–489.

Solari A, Motta A, Mendozzi L, Pucci E, Forni M, Mancardi G, et al. Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis: A randomized, double-blind controlled trial. *J Neurol Sci.* 2004;222(1-2):99-104.

Sperling RA, Guttmann CR, Hohol MJ, Warfield SK, Jakab M, Parente M, et al. Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: A longitudinal study. *Arch Neurol.* 2001;58(1):115-21.

Staff NP, Lucchinetti CF, Keegan BM. Multiple sclerosis with predominant, severe cognitive impairment. *Arch. Neurol.* 2009;66:1139–1143.

Sternberg JR. *Kognitivní psychologie.* Praha: Portál, 2002.

Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. *A Compendium of Neuropsychological Tests Administration, Norms and Commentary.* 3rd ed. Oxford University Press, 2006.

Strober L, Englert J, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Rao S, Benedict RH. 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):1077-84.

Šulová L. Specifický vliv otcovské a mateřské mluvy v počátcích řečového vývoje. *Československá psychologie*. 2006;50:4:327-341.

Summers M, Fisniku L, Anderson V, Miller D, Cipolotti L, Ron M. Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis can be predicted by imaging performed several years earlier. *Mult Scler*. 2008;14(2):197-204.

Sumowski JF, Wylie GR, Chiaravalloti N, DeLuca J. Intellectual enrichment lessens the effect of brain atrophy on learning and memory in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010a;74(24):1942-5.

Sumowski JF, Wylie GR, Deluca J, Chiaravalloti N. Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: Functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve. *Brain*. 2010b;133(Pt2):362-74.

Svoboda M. *Psychologická diagnostika dospělých*. Portál, Praha, 1999.

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):1294-1300.

Thornton AE, Raz N. Memory impairment in multiple sclerosis: a quantitative review. *Neuropsychology* 1997;11(3):357–366.

Vachová M. Epidemie roztroušené sklerózy ve světě. *Česk Slov Neurol* 2012;75/108(6):701-706.

Van Schependom J, Gielen J, Laton J, D'hooghe MB, De Keyser J, Nagels G. Graph theoretical analysis indicates cognitive impairment in MS stems from neural disconnection. *Neuroimage Clin*. 2014;31;4:403-10.

Viterbo RG, Iaffaldano P, Trojano M. Verbal fluency deficits in clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2013;15;330(1-2):56-60.

Vogt A, Kappos L, Calabrese P, Stöcklin M, Gschwind L, Opwis K, et al. Working memory training in patients with multiple sclerosis - comparison of two different training schedules. *Restor Neurol Neurosci*. 2009;27(3):225-35.

Warlop NP, Achten E, Fieremans E, Debruyne J, Vingerhoets G. Transverse diffusivity of cerebral parenchyma predicts visual tracking performance in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain Cogn*. 2009;71(3):410-5.

Weinstein A, Schwid SIL, Schiffer RB, McDermott MP, Giang DW, Goodman AD. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Arch Neurol*. 1999;1;56(3):319-24.

Weisbrot D1, Charvet L, Serafin D, Milazzo M, Preston T, Cleary R, Moadel T, Seibert M, Belman A, Krupp L. Psychiatric diagnoses and cognitive impairment in pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(5):588-93.

Wilken JA, Kane R, Sullivan CL, Wallin M, Usiskin JB, Quig ME, et al. The utility of computerized neuropsychological assessment of cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis . *Mult Scler*. 2003;9(2):119-127.

Winkelmann A, Engel C, Apel A, Zettl UK. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2008;255(2):309-10.

World Health Organisation, Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of Multiple sclerosis resources in the world. 2013. Dostupné z URL <http://www.atlasofms.org/query.aspx>.

Younes M, Hill J, Quinless J, Kilduff M, Peng B, Cook SD, et al. Internet-based cognitive testing in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007;13(8):1011-1019.

Zajicek JP, Ingram WM, Vickery J, Creanor S, Wright DE, Hobart JC. Patient-orientated longitudinal study of multiple sclerosis in south west England (The South West Impact of Multiple Sclerosis Project, SWIMS). 1: Protocol and baseline characteristics of cohort. *BMC Neurol* 2010;10:88.

8 Seznam publikací

8.1 Práce související s disertační prací

8.1.1 Původní vědecké publikace uveřejněné v recenzovaných vědeckých časopisech s IF

Štecková T, Hlušík P, Sládková V, Odstrčil F, Mareš J, Kaňovský P. Thalamic atrophy and cognitive impairment in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2014 Apr 30. doi: 10.1016/j.jns.2014.04.026. [Epub ahead of print] **IF₂₀₁₂ 2,243**

Klosová J, Mareš J, **Štecková T**, Šmídová M, Kaňovský P. Kognitivní dysfunkce u roztroušené sklerózy – soubor kazuistik. Čes Slov Neurol N 2013;76/109 (Suppl1):1S42–1S45. **IF₂₀₁₂ 0,372**

Štecková T, Hlušík P, Sládková V, Doláková J, Zapletalová J, Kaňovský P. Kognitivní dysfunkce u pacientů s klinickým izolovaným syndromem a roztroušenou sklerózou. Čes Slov Neurol N. 2011;74/107(5):551-555. **IF₂₀₁₁ 0,279**

8.1.2 Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

Štecková T, Sládková V, Mareš J. Kognitivní deficity u roztroušené sklerózy mozkomíšní. PostGradMed 2014 – přijato do tisku.

8.1.3. Seznam řešených grantů

Hlavní řešitel – Interní grant LF UP číslo 91110251. Vyšetření pacientů s CIS a RS a zdravých kontrol českými a zahraničními neuropsychologickými testy a magnetickou rezonancí mozku.

8.2 Práce s tematikou neuropsychologie

8.2.1 Publikovaná abstrakta

Farníková K, Obereignerů R, **Štecková T**, Kaňovský P. Complex cognitive and behavioral dysfunction. *Mov Disord* 2008;23(SupplS):275-276.

Kaňovský P, Obereignerů R, **Štecková T**, Farníková K. Komplexní kognitivní a behaviorální dysfunkce u Parkinsonovy nemoci: pilotní studie. *Psychiatrie* 2008;12(Suppl.1):42.

9 Přílohy



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns

Thalamic atrophy and cognitive impairment in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis

Tereza Štecková^{a,b,*}, Petr Hlušík^a, Vladimíra Sládková^a, František Odstrčil^c, Jan Mareš^a, Petr Kaňovský^a

^a Department of Neurology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and Faculty Hospital Olomouc, I. P. Pavlova 6, 77520 Olomouc, Czech Republic

^b Department of Clinical Psychology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and Faculty Hospital Olomouc, Palacky University in Olomouc, I. P. Pavlova 6, 77520 Olomouc, Czech Republic

^c Department of Radiology, Faculty Hospital Olomouc, I. P. Pavlova 6, 77520 Olomouc, Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 December 2013

Received in revised form 15 April 2014

Accepted 21 April 2014

Available online xxxxx

Keywords:

Cognitive impairment

Clinically isolated syndrome

MRI

Multiple sclerosis

Neuropsychological testing

Thalamic atrophy

ABSTRACT

Background: Cognitive deficits worsen the quality of life in multiple sclerosis and may be predicted by deep gray matter atrophy, especially thalamic atrophy. This relationship has not been studied in the clinically isolated syndrome (CIS). The aims of this study were to assess cognitive deficits in patients with CIS and relapsing–remitting multiple sclerosis (RRMS) using neuropsychological testing, to search for thalamic atrophy on brain MRI, and to test for their correlations.

Methods: Forty-three patients (19 with CIS and 24 with RRMS) underwent brain MRI and neuropsychological testing involving multiple cognitive domains and the severity of depression. Thalamic volumes automatically segmented from MRI data were compared to 19 healthy controls. Correlations were sought between cognitive performance and thalamic volume.

Results: Cognitive impairment was detected in the majority of both CIS and MS patients, most affected in executive functions, auditory memory, lexical verbal fluency, distribution of attention and psychomotor speed. Cognitive impairment and depression were not significantly correlated to disease duration. Both CIS and MS patients demonstrated thalamic atrophy compared to controls, while many cognitive deficits correlated with thalamic volume in both patient groups.

Conclusion: Cognitive deficits in CIS resemble those found in the later stages of MS and may be directly related to the amount of thalamic damage.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Multiple sclerosis (MS) patients, particularly in the later stage of the disease, are known to manifest cognitive deficits [1–6]. Cognitive deficit or impairment correspond to a decreased performance in one or more cognitive domains, such as memory encoding and recall, learning, attention, thought and understanding, psychomotor speed, and executive functions. The first mention of the failure of memory and thinking was included in Charcot's classical description of MS [7]. More recent studies have focused on early stage MS, including clinically isolated syndrome (CIS), and have demonstrated decreased cognitive performance in patients with CIS (deficits in memory, processing speed, information sorting, attention, and executive functions) [2,3,6,8–12].

The biological substrate underlying cognitive deficits in MS is likely to be gray matter atrophy; deep gray matter and especially thalamic

atrophy have been described most consistently. Even when including other measures of brain damage such as T2 or T1 lesion load, thalamic atrophy seemed most strongly associated with the severity of cognitive deficits [13]. Thalamic atrophy has also recently been reported in the early stages of MS including CIS [14,15].

The first aim of this study was to identify and verify the presence of cognitive deficits in patients with CIS and relapsing–remitting multiple sclerosis (RRMS) using a battery of neuropsychological tests. The next aim was to confirm thalamic atrophy on brain MRI. The final aim was to explore the relationship between cognitive deficits and thalamic atrophy in the two RRMS subgroups and the subgroup with CIS.

2. Materials and methods

2.1. Patients

The study has been approved by the appropriate ethics committee and has therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and later

* Corresponding author at: Department of Neurology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University in Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, Czech Republic. Tel.: +420 588 444 377; fax: +420 585 428 201.

E-mail address: tess.s@seznam.cz (T. Štecková).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.04.026>

0022-510X/© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

amendments. All participants provided informed consent prior to inclusion in the study. CIS patients were consecutively recruited at the MS Centre at the Department of Neurology, University Hospital Olomouc, Czech Republic, over a period of 12 months. CIS patients had a history of a single neurological event consistent with an inflammatory/demyelinating lesion in the central nervous system, with symptoms lasting more than 48 hours. All CIS patients fulfilled the dissemination in space on MRI [16]. MS patients were selected based on disease duration (see below) from the patients followed at the MS Centre. All MS patients fulfilled McDonald's criteria [16]. Patients in acute relapse during the previous month or with severe visual impairment were excluded from the study. Disability was scored using the *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) [17]. Neuropsychological tests were administered to 43 patients (29 women and 14 men). The CIS group included 12 women and 7 men; the MS5 group included patients with disease duration of 5 years (60–71 months) and had 11 women and 4 men; and the MS10 group of patients included patients with disease duration of 10 years (120–131 months) and had 6 women and 3 men. The average age (\pm standard deviation) for the groups was 36.4 ± 8.7 years (CIS), 35.2 ± 8.2 years (MS5), and 43.5 ± 8.7 years (MS10). The study groups did not significantly differ in age ($P = 0.214$, ANOVA) or gender ($P = 0.921$, Fisher's exact test). The average length of education was 13.1 ± 2.0 years (CIS), 13.7 ± 2.3 years (MS5), and 16.0 ± 2.7 years (MS10). All patients were tested in the morning to ensure the uniformity of testing conditions. Seventeen out of the 43 patients were taking antidepressant medication (SSRI).

For evaluations of thalamic integrity, patients were compared to an age- and education-matched control group, including 19 healthy volunteers, 5 men and 14 women, average age was 34.1 ± 6.9 (standard deviation) years. The control group did not significantly differ from the patient subgroups in either age ($P = 0.098$, ANOVA) or gender ($P = 0.921$, Fisher's exact test). The control group did not undergo psychological testing.

2.2. Neuropsychological testing

WCST: The Wisconsin Card Sorting Test focused on the quality of executive ability. The challenge was to deduce the rules under which picture cards are sorted, and sort them correctly [18]. The results included numbers, percentages, and percentiles of: categories achieved, trials, errors, and the perseverative errors (WCST_Pers_errors). For group comparisons, raw scores were used. Individual performance was also classified into the three commonly used success rate ranges (above average, average, below average/damage) using cutoffs specific for age and education.

TOL: The Tower of London examined the ability to solve problems and plan (executive function). The examinees attempted to move beads into stacks on the board according to a model in as few moves as possible [19]. Standard scores, adjusted for age, were calculated for Total Correct (TOL_correct), Total Moves (TOL_moves), Total Initiation Time, Total Execution Time (TOL_exec_time), and Total Time. All standard scores had higher value for better cognitive performance [19].

CWT: The Stroop Colour-Word Test measured psychomotor speed and working memory and the ability to move focused attention, to adapt to changing requirements (flexibility) and to suppress a habitual response in favour of an atypical one. The test had three parts. The first two depended on the quality of attention and psychomotor speed (part 1: for a given time period, read words as fast as possible, part 2: for a given time period, name the colours as fast as possible); the third part focused to the ability to suppress habitual response (the participant named the colours, regardless of what the words were) [20]. Test scores were adjusted for age.

BDI-2: Beck Depression Inventory scales resulted in a total gross score measuring the severity of depressive symptoms [21].

TMT: The Trail Making Test had two parts: A and B. Part A (connect the numbered dots) was used as an indicator of psychomotor speed.

Part B (connect numbered and lettered dots in sequence) tested a wider range of mental abilities, such as recognizing letters and numbers, visual search, dividing attention, flexibility, working memory, and motor skills [22]. For group comparison, raw scores were used. For classification into performance classes, cutoffs used to classify performance reflected both age and education.

JLO: The Judgement of Line Orientation test focused on visuospatial perception. On the answer sheet, there was a pair of lines at different angles at the top and a set of 11 angled lines at the bottom. The task was to match the top pair to two of the 11 numbered lines shown at the bottom [23]. Raw scores were used for subsequent group comparisons and performance classification.

TTP: The Benton Test of Tactile Perception consisted of two parallel rows of 10 cards, each of which represented a geometric shape composed of fine sandpaper. The investigated person was instructed to use the right or left hand to palpate the test pattern (which was hidden from view under the table) and visually determine the corresponding design from a set of 12 drawings of geometrical figures in a slightly reduced size. The maximum time to explore each shape was 30 seconds, and the answer was required within 45 seconds [24,25]. Raw scores were used for subsequent group comparisons and performance classification.

VFT: The Verbal Fluency Test evaluated the ability to recall as many words as possible according to certain criteria during a fixed period of time (one minute). We investigated lexical verbal fluency using the letters N, K, and P, appropriate for the patients' language [26]. For group comparisons, raw scores were used.

PASAT: The Paced Auditory Serial Addition Test focused on deficits in attention and auditory memory. Participants added pairs of random numbers presented verbally in consecutive 3-second and 2-second intervals. The final scores were the numbers of correct responses for 3-second and 2-second versions of the task [27]. Raw scores were used for subsequent group comparisons.

BVMT-R: The Brief Visuospatial Memory Test – Revised measured visuospatial memory. For 3 consecutive 10-s intervals, participants were shown cards with six geometric shapes to be remembered and drawn. Total recall was the sum of scores across the three trials. After 30 minutes (delayed recall), the participants tried to draw the shapes again. At the end, the participants had to select from a presented set the shapes that were shown to them at the beginning of testing [28]. The calculated standardized scores (T-scores) included correction for age and education. Standardized scores were used both for group comparisons and for performance classification.

DSST: Digit Symbol Substitution Test: The booklet consisted of rows containing small blank squares, each paired with a randomly assigned number from one to nine. Above these rows was a printed key that paired each number with a different nonsense symbol. Following a practice trial on squares, the subject had to fill in the blank spaces with the symbol that is paired to the number above the blank space. The duration of the test was 90 s. The test score was the number of squares filled in correctly. Subjects were encouraged to perform the task as quickly and accurately as possible [20]. Age-adjusted weighted scores were used both for group comparisons and for performance classification.

All standardized tests were administered and evaluated according to their manuals, normative data was included with most of the tests.

2.3. MRI acquisition and post-processing

MR imaging studies were performed using a 1.5 Tesla Siemens Avanto scanner (Siemens Medical, Erlangen, Germany). For volume measurements, a three-dimensional magnetization-prepared fast gradient echo sequence (inversion recovery time TI, 500 milliseconds; TE, 5 milliseconds; TR, 30 milliseconds; 80 coronal slices 2.5 mm thick, inplane resolution 0.9×0.9 mm) was used. Thalamic and intracranial volumes were segmented automatically using the FSL toolbox (FMRIB's

Software Library, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl) [29] specifically, FIRST [30] to measure right and left thalamic volumes (R_Thal and L_Thal) and SIENAX [31] to measure intracranial and brain volumes. Thalamic fractions (Th_Frac) were calculated as ratios of the left and right thalamic volume to the intracranial volume in each participant; additionally, mean parameters (e.g., Mean_Thal) were calculated as the average of the left and right.

2.4. Statistics

In most neuropsychological tests, a higher numerical score signified higher cognitive performance. For those tests, we predicted a positive correlation between test scores and the normalized thalamic volume. The exceptions were the test parameters TMT_A and B, where a lower score meant higher performance; therefore, we expected a negative correlation. Similarly, a negative correlation was predicted for the BDI-2. For calculating the correlation with thalamic volume, the PASAT score was calculated as the mean of 3.0-second interval and 2.0-second interval trials [13].

Differences between groups were statistically analysed using either non-parametric tests Kruskal–Wallis test, Fisher’s exact test, Mann–Whitney or parametric analysis of variance (ANOVA) and analysis of covariance (ANCOVA) followed by post-hoc testing. The studied parameters were tested for normality by the Shapiro–Wilk test. Subsequently, we used Pearson correlation coefficients for variables with normal distribution and Spearman correlation coefficients for the remaining variables.

3. Results

3.1. Neuropsychology

The percentages showing the success rate (stratified into three ranges: above average – average – below average / damage) achieved in the neuropsychological tests are shown in Table 1. Of the 19 CIS patients studied, 18 (94%) erred (achieved in the bottom range) in at least 1 test and 14 patients (82%) erred in at least 3 tests. None of the 24 patients in the MS5 and MS10 groups scored in the average or above average ranges in all tests. The worst-affected group was MS10,

where 8 patients erred (89%) in 3 tests. The most severe impairments were detected in the WCST, CWT, the TMT_A and B, VFT, and PASAT. Patients from the MS5 group on average scored in the mild depression range on BDI-2, whereas other groups scored only in the range for minimal depression. Table 2 shows the differences between groups in the studied parameters. Among the CIS, MS5, and MS10 patient groups, there were no significant differences in the tested parameters except TMT_A, where the Mann–Whitney test showed significantly higher values for TMT_A in the MS10 group (median score 49) than the MS5 group (median 38, $p = 0.041$), and the CIS group (median 35, $p = 0.026$). After incorporating age as an independent variable in the statistical analysis, the group effect did not reach statistical significance ($p = 0.079$, ANCOVA).

The ability to perform visuospatial evaluations (JLO) showed gradual decrease with disease duration, also evidenced by increasing occurrence of abnormal scores (CIS: 6% in the abnormal range, MS5: 20%, MS10: 67%) but this effect was not statistically significant.

3.2. Measures of thalamic integrity

Thalamic segmentation was accomplished in all patients and controls (see Fig. 1 for examples).

Thalamic volumes showed a significant effect of group (L_Thal: $P = 0.047$, Mean_Thal: 0.045, non-parametric Kruskal–Wallis test), however, post-hoc tests failed to detect significant pairwise differences.

Left (L_Th_Frac, $P = 0.003$) and right (R_Th_Frac, $P = 0.005$) thalamic fractions normalized to intracranial volume showed significant variation across groups (ANOVA). Planned post-hoc comparison of all patients to controls showed significant reduction in left (L_Thal_Frac, $P = 0.001$) and right (R_Thal_Frac, $P = 0.004$) thalamic fractions (one-tailed t-test), see Fig. 2. The overall patient group also showed reduced brain volume ($P = 0.021$, t-test) compared to controls, effectively a 6.2% reduction.

Post-hoc comparison of the CIS group and controls showed a significant atrophy also in this group, more strongly on the left: L_Thal_Frac, $P = 0.007$, R_Thal_Frac, $P = 0.038$ (one-tailed t-test).

3.3. Correlations between neuropsychology and thalamic measures

A number of statistically significant correlations were found between neuropsychological test scores and thalamus volumetric parameters, both for the whole patient group and for the CIS subgroup.

WCST: The CIS patient group manifested a statistically significant correlation among WCST_Pers_errors and L_Thal ($r = 0.451$), R_Thal ($r = 0.490$), and Mean_Thal ($r = 0.475$). This confirmed the hypothesis that thalamic atrophy is associated with more perseverative errors in the task.

TOL: In the CIS group, significant positive correlations between TOL_moves and all thalamic parameters (fractions and volumes) were found: L_Thal ($r = 0.610$), R_Thal ($r = 0.527$), Mean_Thal ($r = 0.569$), L_Thal_Frac ($r = 0.616$), R_Thal_Frac ($r = 0.592$), Mean_Thal_Frac ($r = 0.613$). TOL_correct correlated with L_Thal ($r = 0.543$), R_Thal ($r = 0.539$), and Mean_Thal ($r = 0.544$). TOL_exec_time correlated with L_Thal_Frac ($r = 0.590$), Mean_Thal_Frac ($r = 0.538$). These results support the hypothesis that the less the thalamus was atrophied, the smaller number of moves was needed to solve the task, the faster the performance was and the fewer errors were made.

CWT: No significant correlations were found.

BDI-2: In the CIS group, a significant negative correlation was found between BDI-2 score and L_Thal_Frac ($r = -0.448$). In the MS5 group, negative correlations were found for the following measures: L_Thal ($r = -0.489$), R_Thal ($r = -0.454$), Mean_Vol_Thal ($r = -0.457$). In the MS10 group, significant positive correlations were found for R_Thal ($r = 0.664$), R_Thal_Frac ($r = 0.672$), Mean_Vol_Thal ($r = 0.597$). For this measure, negative correlation was expected, since

Table 1
Patients’ success on neuropsychological testing expressed as percentage of each patient group scoring within three basic performance categories.

		WCST		TOL				CWT				TTP		TMT		JLO			BVMF-R		
		Perseverative errors	Moves	Correct	Initiation time	Execution time	Total time	Read	Color	Interference time 1	Interference time 2	Right hand	Left hand	A	B	1	2	3	Total recall	Delayed recall	
CIS	Above average	6	29	41	24	24	18	18	24	24	18	0	0	12	35	59	24	18	06	18	12
	Average	18	41	41	65	47	53	35	41	41	18	82	76	53	24	35	29	47	71	47	71
	Below average/damage	76	29	18	12	29	29	47	35	35	65	18	24	35	41	6	47	35	24	35	18
MS 5 years	Above average	13	60	67	33	33	13	7	13	33	20	0	0	7	40	47	13	13	7	13	13
	Average	33	20	13	67	47	60	73	53	47	40	73	67	60	33	33	47	60	60	60	47
	Below average/damage	53	20	20	0	20	27	20	33	20	40	27	33	33	27	20	40	27	33	27	40
MS 10 years	Above average	0	11	33	44	11	11	11	22	22	22	0	0	0	11	33	11	11	11	11	11
	Average	44	78	56	56	78	56	33	33	56	78	78	11	33	0	56	78	78	67	89	
	Below average/damage	56	11	11	0	11	33	56	44	44	22	22	22	89	56	67	33	11	11	22	0

Abbreviations: WCST: The Wisconsin Card Sorting Test. TOL: The Tower of London. CWT: Stroop Colour-Word Test. TTP: The Benton Test of Tactile Perception TMT: The Trail Making Test. JLO: Judgment of Line Orientation. BVMF-R: The Brief Visuospatial Memory Test. Note: Classification of most of the test scores accounted for age, some cutoffs also reflected the level of education, see Methods.

Please cite this article as: Štecková T, et al, Thalamic atrophy and cognitive impairment in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis, J Neurol Sci (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.04.026>

Table 2
Neuropsychological test results in CIS, MS5 and MS10 year groups.

	CIS (n = 19)	MS 5 years (n = 15)	MS 10 years (n = 9)
	mean ± SD (range)	mean ± SD (range)	mean ± SD (range)
WCST category	3.1 ± 2.2 (0–6)	4.1 ± 2.5 (0–6)	4.4 ± 2.0 (1–6)
WCST perseverative errors	4.4 ± 2.3 (1–8)	5.4 ± 2.3 (1–8)	5.9 ± 1.4 (3–7)
TOL move	98.7 ± 16.5 (66–132)	105.5 ± 21.8 (50–124)	100.0 ± 7.0 (86–110)
TOL correct	103.6 ± 13.4 (78–126)	109.5 ± 16.6 (82–132)	99.9 ± 11.5 (78–114)
TOL initiation time	103.1 ± 15.6 (88–138)	111.3 ± 16.6 (96–148)	110.4 ± 18.5 (90–144)
TOL executive time	95.8 ± 14.6 (66–114)	96.9 ± 20.7 (50–116)	92.9 ± 20.0 (42–110)
TOL total time	94.3 ± 16.4 (50–114)	92.1 ± 19.3 (50–110)	94.4 ± 11.2 (76–112)
CWT read	6.4 ± 1.6 (4–10)	6.3 ± 1.4 (4–10)	6.7 ± 1.6 (4–10)
CWT colors	6.1 ± 1.9 (4–10)	6.0 ± 1.8 (4–10)	6.1 ± 2.0 (3–9)
CWT interference time 1	5.7 ± 2.0 (1–8)	5.7 ± 2.1 (3–10)	6.4 ± 2.0 (4–10)
CWT interference time 2	6.8 ± 2.5 (2–10)	6.3 ± 2.1 (3–10)	5.9 ± 1.8 (4–10)
TTP right hand	8.9 ± 2.0 (3–10)	8.6 ± 1.7 (5–10)	7.8 ± 1.8 (4–10)
TTP left hand	8.3 ± 2.2 (3–10)	7.8 ± 2.2 (3–10)	7.8 ± 1.7 (5–10)
VFT	19.2 ± 17.8 (3–63)	34.7 ± 24.3 (3–78)	29.9 ± 28.8 (3–91)
TMT A	37.5 ± 14.6 (17–78)	45.9 ± 25.4 (23–121)	51.1 ± 10.1 (39–70)
TMT B	97.3 ± 46.1 (51–210)	94.5 ± 67.7 (54–311)	102.2 ± 44.1 (60–180)
BDI II	9.8 ± 13.2 (0–54)	14.0 ± 11.5 (2–47)	11.3 ± 8.8 (1–24)
JLO	25.6 ± 5.5 (6–30)	25.3 ± 4.4 (14–30)	23.2 ± 3.5 (19–29)
BVMT-R 1	46.2 ± 13.5 (21–73)	46.5 ± 12.7 (22–66)	47.0 ± 11.3 (36–71)
BVMT-R 2	42.9 ± 15.6 (15–66)	46.4 ± 13.1 (15–64)	49.9 ± 7.5 (38–62)
BVMT-R 3	46.2 ± 13.5 (15–63)	45.0 ± 15.4 (15–61)	49.6 ± 9.5 (33–61)
BVMT-R total time	44.5 ± 14.6 (15–70)	45.4 ± 14.7 (15–66)	48.4 ± 8.8 (36–64)
BVMT-R delayed recall	47.1 ± 12.4 (22–64)	44.4 ± 16.5 (15–64)	51.0 ± 7.0 (40–60)
PASAT 3 s.	43.3 ± 13.2 (19–59)	37.9 ± 16.3 (4–60)	35.6 ± 12.2 (22–54)
PASAT 2 s.	32.5 ± 13.3 (12–54)	27.2 ± 9.9 (5–51)	25.3 ± 9.4 (14–39)
DSST	2.110.7 ± 2.60.5 (71–153)	9.92.1 ± 2.80.9 (51–515)	101.07 ± 3.10.5 (61–215)

Abbreviations: WCST: The Wisconsin Card Sorting Test. TOL: The Tower of London. CWT: Stroop Color-Word Test. TTP: The Benton Test of Tactile Perception VFT: The Verbal Fluency Test. TMT: The Trail Making Test. BDI 2: Beck Depression Inventory. TMT: The Trail Making Test. JLO: Judgment of Line Orientation. TTP: The Benton Test of Tactile Perception VFT: The Verbal Fluency Test. BVMT-R: The Brief Visuospatial Memory Test. PASAT: The Paced Auditory Serial Addition Test, DSST: Digit Symbol Substitution Test. SD: standard deviation
Note: The majority of test scores have been adjusted for age; some were also corrected for the level of education, see Methods.

more pronounced thalamic atrophy in advanced disease might be associated with higher depression score.

TMT: In the whole patient group, significant negative correlations were found between TMT_A_1 and thalamic fractions, mean thalamic fraction and mean thalamic volume: L_Thal ($r = -0.376$), R_Thal ($r = -0.363$), Mean_Thal ($r = -0.378$), L_Thal_Frac ($r = -0.355$), R_Thal_Frac ($r = -0.333$) Mean_Thal_Frac ($r = -0.365$). In the CIS group, several significant negative correlations were found between TMT_A_1 and TMT_B_1 scores and thalamic measures. TMT_A_1 correlated with L_Thal ($r = -0.516$), L_Thal_Frac ($r = -0.564$), R_Thal_Frac ($r = -0.564$) and Mean_Thal_Frac ($r = -0.572$). TMT_B_1 correlated with L_Thal ($r = -0.551$), R_Thal ($r = -0.520$), Mean_Thal ($r = -0.537$). These results indicate that more pronounced thalamic atrophy is associated with more impaired distribution of visual search and attention and slower psychomotor speed.

JLO: In the whole group, the correlation with L_Thal was just below significance ($r = 0.266$, $P = 0.0505$). In the CIS group, a significant positive correlation was found with L_Thal ($r = 0.468$). MS 5 years: JLO vs.

L_Thal ($r = 0.445$). The larger the thalamus, the less impaired the visuospatial processing.

TTP: In the CIS group, a significant correlation was found between the Tactile_test parameter and L_Thal ($r = 0.518$). This confirmed that the larger the thalamus, the less disturbed tactile perception. Or conversely, thalamic atrophy is associated with more impaired tactile sensation.

VFT: No significant correlations were found.

PASAT: In the whole MS group, there was a significant positive weak correlation between PASAT and R_Thal ($r = 0.282$). In the CIS group, significant positive correlations were found between PASAT score and L_Thal ($r = 0.627$), R_Thal ($r = 0.638$) and Mean_Thal ($r = 0.636$). Here, the larger the thalamus, the better auditory working memory and attention.

BVMT-R: No significant correlations were found.

DSST: In the whole patient group, the following parameters were significantly correlated with the test score: L_Thal_Frac ($r = 0.299$), R_Thal_Frac ($r = 0.290$) and Mean_Thal_Frac ($r = 0.300$). In the CIS

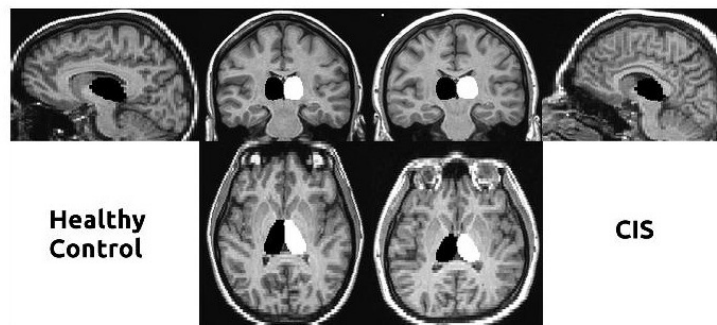


Fig. 1. Thalamic segmentation in a representative normal subject (left) and an age-matched CIS patient with reduced thalamic fraction (right).

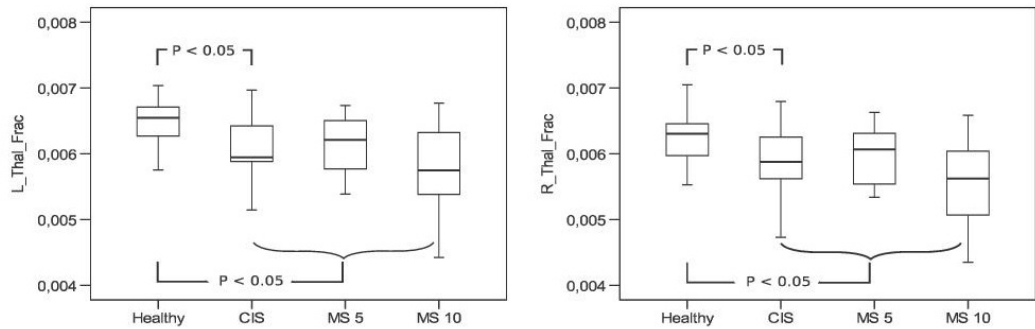


Fig. 2. Quartile box plot of left and right thalamic fractions in different groups. Note: The edges of the box represent the 25th and 75th percentiles, the horizontal thick line inside the box represents the median, and the whiskers represent the maximum and minimum.

group, significant positive correlations were found between the test score and L_Thal ($r = 0.515$), L_Thal_Frac ($r = 0.555$), R_Thal_Frac ($r = 0.583$), and Mean_Thal_Frac ($r = 0.577$). Finding a positive correlation is consistent with our assumption that patients with higher thalamic volume had faster psychomotor speed. Hence, the more pronounced thalamic atrophy, the slower the psychomotor speed.

See Fig. 3 for a scatterplot of TOL and Digit Symbol Test scores versus mean thalamic fractions for the CIS subgroup.

4. Discussion

Our study uncovered high occurrence of cognitive deficits in all patient subgroups, evidence of thalamic damage and significant relationships between many cognitive parameters and measures of thalamic integrity.

A significant occurrence of cognitive impairment was observed even in the early stages of MS, similar to other studies [2,3,6,12], with the most impaired areas being lexical verbal fluency, auditory memory [32], executive functions and psychomotor speed. Minor deficits appeared in the distribution of attention. Initial memory encoding in the

visual modality is also weakened. The rate of cognitive dysfunction found in our study was higher than those reported previously [2,33], which is likely caused by a somewhat different selection of cognitive tests.

This study provides a direct comparison of 3 groups of patients with different disease duration, finding the same cognitive deficits in all three patient groups. Only one test of psychomotor speed indicated worsening with disease duration. There was also a trend toward gradual decrease in visual-spatial abilities. The surprising finding that in some tests the CIS group scored the worst may to some extent be related to poorer adaptation to the recently received diagnosis and the uncertainty about the future course of the disease.

Overall, the results confirm that disease duration is not significantly related to the degree of severity of cognitive impairment [2,34,35], and that cognitive deficits already present in CIS are similar to those found in the later stages of MS. Depressive symptoms did not deepen and seem more related to the physical limitations of the individual patient and family adaptation to the patient's disease.

Cognitive deficits belong among the main symptoms to manifest in the early stages of MS. Since cognitive deficits are associated with a

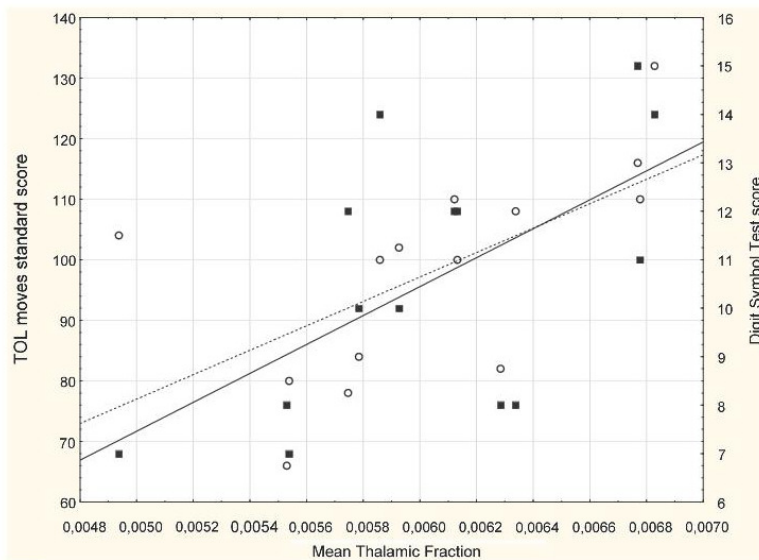


Fig. 3. Thalamic atrophy in CIS patients significantly correlated with impaired performance on tests of executive functions (Tower of London – Total Moves standard score, open circles; Pearson $r = 0.613$, $p < 0.05$), and processing speed / visual working memory (Digit Symbol Test, black squares; Pearson $r = 0.577$, $p < 0.05$). CIS: clinically isolated syndrome.

Please cite this article as: Štecková T, et al, Thalamic atrophy and cognitive impairment in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis, J Neurol Sci (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.04.026>

significant reduction in quality of life [34], our results underscore the importance of efforts to integrate cognitive rehabilitation therapy [34, 35] in the early MS stages.

Using brain MRI and automatic segmentation of the thalamus and the brain, our study confirmed the previously reported findings of thalamic atrophy in MS patients overall [33–36] as well as in the CIS subgroup [14,15].

In many cognitive domains, the impaired performance was related to thalamic atrophy.

In all neuropsychological measures except depression, the direction of the correlation (positive or negative) was the same as predicted. For depression, we predicted a negative correlation between BDI-2 (higher score means more depressed) and relative thalamic size. This was indeed found in two patient subgroups (CIS and MS), whereas in the MS10 subgroup, the correlation was positive. The relationship between thalamic integrity and depression may thus be less direct than for the cognitive parameters.

MS patients achieved poorer results in auditory memory and psychomotor speed, as in a previous study [13]. Similar to another very recent study [33], extending the neuropsychological battery in our study into other cognitive domains permitted gathering more extensive evidence that a smaller volume of thalamus correlates with the disruption of executive functions, poorer tactile sensation, lower psychomotor speed and attention. Similar results were demonstrated also in patients recently diagnosed with CIS, where the smaller volume of thalamus correlated with impaired executive functions, focused and divided attention, tactile perception, visuospatial processing, psychomotor speed, and auditory working memory.

These results support the general conclusion that the normalized volume of thalamus correlates with impairment in multiple cognitive domains in patients with both CIS and MS. Thalamic atrophy in CIS likely reflects a wide-spread but mostly still latent damage to hemispheric white matter pathways (normal-appearing white matter [37], which interconnect extensive neuronal networks supporting individual cognitive functions. Since the process of gradual white matter deterioration is assumed to begin well before the obvious clinical symptoms, thalamic atrophy may be present already at the first clinical presentation of MS and support the diagnosis.

At the same time, the presence of thalamic atrophy may highlight the need for cognitive rehabilitation even at this early disease stage.

The limitations of the study include small subgroup size. The relatively small sample size at present limits the use of our results for clinical decision making. Whereas the MS results were largely a replication of previous research, it is desirable to verify the results in a larger group of CIS patients. The results might be further strengthened by using a 3 Tesla MRI instrument.

5. Conclusions

Using a combination of comprehensive neuropsychological testing and brain MRI, our study demonstrates that cognitive deficits in CIS are similar to those found in the later stages of MS, deficits in multiple cognitive domains are accompanied by thalamic atrophy even early in the disease, and that the cognitive impairment may be directly related to the amount of thalamic damage.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgements

This research was supported by Internal Grant Agency of Palacky University, grant number 91110251. We thank Niels Bergsland for advice on MRI data formatting for FSL, Mgr. Jana Zapletalová, Dr., for statistical analysis and Jiří Hándl for technical support.

References

- [1] Rao SM, Leo GJ, Bernardin L. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991;41:685–91.
- [2] Feuilleat L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif AA, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:124–7.
- [3] Olivares T, Nieto A, Sanchez MP, Wollmann T, Hernández MA, Barroso J. Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:191–7.
- [4] Achiron A, Barak Y. Cognitive changes in early MS: a call for common framework. *J Neurol Sci* 2006;245:47–55.
- [5] Huijbregts SCJ, Kalkers NF, de Sonneville LMJ, de Groot V, Polman CH. Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *J Neurol Sci* 2006;245:187–94.
- [6] Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C, et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci* 2008;15(267):100–6.
- [7] Charcot JM. Lectures on the Diseases of the Nervous System Delivered at La Salpêtrière. London: New Sydenham Society; 1877.
- [8] Glanz IB, Healy BC, Hviid LE, Chitnis T, Weiner HL. Cognitive deterioration in patients with early multiple sclerosis: a 5-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;22:38–43.
- [9] Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, Youl BD, Ron MA. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:869–76.
- [10] Feinstein A, Youl B, Ron M. Acute optic neuritis. A cognitive and magnetic resonance imaging study. *Brain* 1992;115:1403–15.
- [11] Pelosi L, Geesken JM, Holly M, Hayward M, Blumhardt LD. Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. *Brain* 1997;120:2039–58.
- [12] Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:443–6.
- [13] Houtchens MK, Benedict RHB, Killiany R, Sharma J, Jaisani Z, Singh B, et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;69:1213–23.
- [14] Ramasamy D, Benedict R, Cox J, Fritz D, Abdelrahman N, Hussein S, et al. Extent of cerebellum, subcortical and cortical atrophy in patients with MS. A case-control study. *J Neurol Sci* 2009;282:47–54.
- [15] Henry RG, Shieh M, Okuda DT, Evangelista A, Gorno-Tempini ML, Pelletier D. Regional grey matter atrophy in clinically isolated syndromes at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1236–44.
- [16] Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005;58:840–6.
- [17] Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444–52.
- [18] Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Revised and Expanded. Psychological Assessment Resources, Inc; 1993.
- [19] Culbertson WC, Zillmer EA. Tower of London - Drexel University (TOLdx). 2nd ed. Multi-Health Systems Inc; 2005.
- [20] Howieson DB, Lezak MD, Loring DW. Orientation and attention. *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press; 2004 365–8.
- [21] Beck AT, Steer RA, Brown GK, et al. Beck Depression Inventory, 2nd ed. Psychological Corporation; 1996.
- [22] Reitan RM, Wolfson D. A selective and critical review of neuropsychological deficits and the frontal lobes. *Neuropsychol Rev* 1994;4:161–98.
- [23] Kempen JH, Kritchinsky M, Feldman ST. Effect of visual impairment on neuropsychological test performance. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994;16:223–31.
- [24] Dee HL, Benton AL. A cross-modal investigation of spatial performances in patients with unilateral cerebral disease. *Cortex* 1970;6:261–72.
- [25] Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A Compendium of Neuropsychological Tests Administration. Norms and Commentary 3rd ed. Oxford University Press; 2006.
- [26] Preiss M, Kalivodová Z, Kundráťová I, Mrlinová L, Ježková T, Kubů M, et al. Test verbální fluence - vodítka pro všeobecnou dospělou populaci. *Psychiatrie* 2002;6:74–7.
- [27] Gronwall DM. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills* 1977;44:367–73.
- [28] Benedict RHB, Brandt J. Brief Visuospatial Memory Test-Revised Professional Manual. Psychological Assessment Resources Inc; 1997.
- [29] Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004;23(Suppl.):S208–19.
- [30] Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage* 2011;56:907–22.
- [31] Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews PM, Federico A, et al. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage* 2002;17:479–89.
- [32] Achiron A, Polliack M, Rao SM, Barak Y, Lavie M, Appelboim N, et al. Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:744–9.
- [33] Schoonheim MM, Popescu V, Rueda Lopes FC, Wiebenga OT, Vrenken H, Douw L, et al. Subcortical atrophy and cognition: sex effects in multiple sclerosis. *Neurology* 2012;79:1754–61.
- [34] Kesselring J, Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005;4:643–52.

- [35] O'Brien AR, Chiaravalloti N, Goverover Y, Deluca J, et al. Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:761–9.
- [36] Benedict RH, Hulst HE, Bergsland N, Schoonheim MM, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B, et al. Clinical significance of atrophy and white matter mean diffusivity within the thalamus of multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2013;19:1478–84.
- [37] Filippi M, Campi A, Dousset V, Baratti C, Martinelli V, Canal N, et al. A magnetization transfer imaging study of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology* 1995;45:478–82.

Kognitivní dysfunkce u roztroušené sklerózy – soubor kazuistik

Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis – Case Reports

Souhrn

Kognitivní poruchy patří k závažným projevům onemocnění u pacientů s roztroušenou sklerózou mozkomíšní (RS). Vyskytují se již v časných stádiích onemocnění, ale projevy bývají většinou mírné, demence je vzácná. I tak mohou být příčinou problémů ve společnosti i v zaměstnání. Důležitou diagnostickou metodou při vyšetřování tíže kognitivního deficitu je konvenční magnetická rezonance, zobrazení lézí, rozsah atrofie mozku. Tíže kognitivní poruchy je pak stanovena neuropsychologickými testy. V terapii kognitivních funkcí očekáváme přínos DMD (Disease Modifying Drugs) terapie.

Abstract

Cognitive impairment is a serious manifestation of the disease in patients with multiple sclerosis. Cognitive impairment occurs in early stages of the disease but symptoms are usually mild and dementia is rare. Despite this, cognitive impairment might cause social and employment problems. Conventional magnetic resonance imaging that displays lesions and the extent of brain atrophy represents an important diagnostic method to investigate the severity of cognitive deficit. The severity of cognitive deficit is assessed with neuropsychological tests. Disease Modifying Drugs (DMD) are expected to provide benefit in the treatment of cognitive deficit.

Článek byl podpořen firmou Merck Serono. This article was supported by Merck Serono. Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů. The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

J. Klosová, J. Mareš,
T. Štecková, M. Šmídová,
P. Kaňovský

Neurologická klinika
LF UP a FN Olomouc



MUDr. Jana Klosová
Neurologická klinika
LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail: j.scudlova@seznam.cz

Přijato k recenzi: 13. 5. 2013
Přijato do tisku: 19. 8. 2013

Klíčová slova

kognitivní dysfunkce – roztroušená skleróza – magnetická rezonance – neuropsychologické vyšetření – interferon beta

Key words

cognitive dysfunction – multiple sclerosis – magnetic resonance imaging – neuropsychological test – interferon beta

Úvod

Fyzické symptomy u pacientů s RS jsou všeobecně známé a širokým spektrem terapie do jisté míry ovlivnitelné. Tyto jsou také na první pohled viditelné a obvykle upoutávají pozornost okolí. Ovšem

ne méně hendikepující je pro pacienta i mírný kognitivní deficit, který může nejenom být frustrující, ale postupně činit i problémy v práci a ve společnosti.

Kognitivní poruchy u pacientů s RS se již v počátku onemocnění odhadují na

40–60 % [1–3]. Postižení bývá většinou mírné, těžká demence je u pacientů s RS spíše vzácností. Kognitivní postižení je popisováno u všech forem RS, ale je nezávislé na fyzickém postižení a jednoznačně nekoreluje s věkem a trváním RS [4].

Postižena bývá zejména oblast učení a paměti, zpomalení rychlosti zpracování informací, pozornost zvláště ke dvěma souběžným stimulům, dále postižení exekutivních funkcí (schopnost a dovednost plánovat, rozhodovat se, řešit problémy, tvořit analogie) [2]. Patofyziologické změny, které podporují rozvoj a progresi kognitivního deficitu u pacientů s RS, jsou vysoce variabilní a dosud nejsou zcela objasněny.

Důležitá metoda v diagnostice a sledování průběhu nemoci a také efektu terapie je magnetická rezonance (MR). S narůstajícím zájmem o monitoring kognitivního postižení u RS bylo publikováno velké množství prací zkoumajících možnou korelaci zobrazené patologie a kognitivních funkcí. Jednou ze zkoumaných oblastí je korelace hyperintenzních T2 lézí a kognitivního deficitu. Mnoho studií prokázalo, že lokalizace lézí nehraje takovou roli jako jejich objem.

Větší korelaci s kognitivní dysfunkcí vykazuje měření mozkové atrofie [1–7]:

1. bifrontální vzdálenost (vzdálenost mezi nejzevnější částí frontálních rohů postranních komor),
2. šíře postranní komory v oblasti nucleus caudatus nebo bikaudátová vzdálenost (mezi oběma ncl. caudati) a
3. šíře III. komory.

Další prokázaný vztah ke kognici má postižení thalamu (hypometabolismus, hypointenzita, snížení neuronální integrity, ztráta neuronů a makroskopická atrofie). Je popisováno snížení objemu thalamu u RS oproti zdravým jedincům a je uváděna přímá korelace atrofie thalamu s kognitivním deficitem [5].

Významným prediktorem kognitivní dysfunkce je postižení corpus callosum (CC). Je to jednak ložiskové postižení CC, jež se vyskytuje již v časných stadiích RS i při malém fyzickém postižení a je pro něj typická progresse v čase. Dále je mnohými studii potvrzena souvislost tíže atrofie thalamu a kognitivního deficitu [6–10].

Zásadní metodou pro posouzení kognitivní poruchy je samozřejmě neuropsychologické vyšetření. Zde je nutná spolupráce s psychology, kteří pomocí specializovaných testů jsou schopni diagnostikovat i mírný kognitivní deficit. Psychologické vyšetření je nyní již téměř rutinní metoda k monitorování průběhu onemocnění u pacientů s RS.

Při vyšetřování pacientů jsme použili tyto testy:

1. WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale), což je série testů sloužících ke klinickému testování inteligence dospělých a adolescentů. Nejnovější forma (WAIS-IV) je z roku 2008, v češtině je poslední standardizovaná verze WAIS-III, často však bývá používána starší verze WAIS-R. Výstupem současné verze testu WAIS-IV jsou čtyři hlavní koeficienty inteligence: koeficient verbálního porozumění, percepčního usuzování, pracovní paměti a rychlosti zpracovávání. Z nich se pak dá vyvodit obecné IQ shrnující tyto schopnosti jedince do jediného čísla.
2. TMT (Trail Making Test) je orientační neuropsychologická zkouška, která má skrínigový charakter a její výsledek ukazuje na celkovou výkonnost mozku. Od pacienta vyžaduje širokou škálu schopností: rozlišování písmen a čísel, flexibilitu, zrakové vyhledávání a motorické schopnosti. Je vhodná pro posouzení psychomotorického tempa, zrakové percepce, vizuomotorické koordinace a pozornosti.
3. Paměťový test učení měří kapacitu dlouhodobé i krátkodobé verbální paměti, křivku učení, vztahuje poruchy představ a poruchy vybavování.
4. VFT (Verbal Fluency Test).

Kazuistika 1

Pacientka, žena, 38 let, sledována pouze pro sideropenickou anémii, ve 13 letech prodělala infekční mononukleózu, jinak nebyla léčena pro závažnější onemocnění. Pracuje jako OSVČ – pedikérka, manikérka, žije s manželem a dvěma dětmi. Roztroušená skleróza byla u pacientky diagnostikována před čtyřmi roky (2009). První manifestace onemocnění se objevila v únoru 2009, kdy se vyskytly lumbalgie s algodysesteziemi od dermatomu Th7 distálně vpravo. Potíže do tří týdnů odezněly, pacientka potíže přisuzovala hypomagnezémii. V dubnu 2009 se rozvinula slabost a porucha citlivosti levé dolní končetiny, pacientka již byla odeslána k neurologickému vyšetření a dle pozitivního nálezu na MR a v likvoru v květnu 2009 byla diagnostikována RS. Již při prvním vyšetření MR byly popisovány supratentoriálně v bílé hmotě bilaterálně fronto-parieto-temporo-okcipitálně periventriculárně a subkortikálně v T2 a FLAIR

vícečetná hyperintenzní ložiska, postižení i CC, solitární ložisko infratentoriálně vlevo. V červnu byla zahájena terapie Rebifem 22 µg s.c. 3krát týdně. Od zahájení terapie prodělala ataku slabosti dolních končetin v únoru 2010 a v únoru 2011. Po přeléčení kortikoidy došlo vždy k regresí obtíží. V březnu 2011 byla provedena kontrolní MR se stacionárním nálezem demyelinizačních ložisek, beze změny co do počtu i velikosti. Poslední ataka onemocnění se objevila v lednu 2013 a projevila se ochablostí břišního svalstva. Pacientka měla obtíže provést sed-leh, které dříve vykonávala bez obtíží, a při zvedání těžších předmětů měla pocit vyklenování břišní stěny. Tato ataka byla založena převážně na subjektivním pocitu pacientky, byla objektivně obtížně hodnotitelná. Po přeléčení kortikoidy došlo k regresí obtíží. V únoru 2012 bylo provedeno neuropsychologické vyšetření, kde se intelektové schopnosti u pacientky pohybovaly v pásmu průměru s výraznější převahou názorové složky. Oslabena byla kognitivní flexibilita, exekutivní funkce, koncentrace a distribuce pozornosti. Snížena byla též kapacita krátkodobé verbální paměti, oslabena schopnost učení a cílená verbální fluence. Vizuoпростorové schopnosti a vizuální paměť jsou intaktní.

Kazuistika 2

Pacientka, žena, 47 let, se nikdy neléčila pro závažnější onemocnění. Vystudovala střední ekonomickou školu, pracovala jako sekretářka u Českých drah, pro motorický deficit je od roku 2009 v invalidním důchodu. Žije s manželem a dětmi. První manifestace onemocnění nastala v roce 1988, kdy prodělala ataku re-trobulbární neuritidy vlevo, léčena byla v oční ambulanci, neurologicky vyšetřována nebyla. V roce 1991, kdy se objevila ataka s kmenovou symptomatologií, byla již neurologicky vyšetřena a byla stanovena diagnóza RS. Od té doby převažoval atakovitý průběh onemocnění, pacientka byla vždy přeléčena jen kortikoidy. Do našeho centra byla předána koncem roku 2006, kdy již v neurologickém nálezu byla popisována centrální triparéza (LHK, DKK) s naznačenou spasticitou dolních končetin, neurogenní vezika, EDSS (Expanded Disability Status Scale) 4,0. Od ledna 2007 byla zahájena terapie Copaxonom s.c. 1krát týdně. Pro nedostatečný efekt terapie – tři ataky se slabostí dolních

končetin během dvou let – byla zvažována infuzní terapie natalizumabem (Ty-sabri), které ale pacientka nebyla nakloněna. Proto byla od října 2009 změněna terapie na interferon beta 1-a, preparát Rebif®44 inj.s.c. 3krát týdně. Pacientka léčbu tolerovala bez komplikací, došlo ke snížení počtu atak, ale i přesto postupně progredoval motorický deficit zejména na dolních končetinách. Na MR z ledna 2009 byly popisovány supratentoriálně v bílé hmotě obou hemisfér hlavně periventriculárně drobná T2 a FLAIR hypersignální ložiska s radiálním uspořádáním ve vztahu k postranním komorám (charakteru Dawsonových prstů), obdobná ložiska byla patrná také v CC, zejména ve spleniu. Infratentoriálně bez ložiskových změn. Na kontrolních vyšetřeních popisován stacionární nález, bez progresí. I přes výrazný motorický deficit, který pacientku omezoval v běžném životě, dosud nepozorovala poruchy paměti. Psychologické vyšetření bylo provedeno v lednu 2011 a kontrolní v únoru 2013. Při srovnání obou vyšetření nebyla popisována progresí kognitivních poruch. Intelektové schopnosti se pohybovaly v pásmu průměru s převahou názorové složky. Aktuální výkon v testech kognitivních schopností bez známek kognitivního deficitu. Mnesticke i exekutivní funkce intaktní. Psychomotorické tempo v normě. Místa kolísala kvalita koncentrace pozornosti.

Kazuistika 3

Pacientka, žena, 43 let, dosud nebyla léčena pro žádné závažné onemocnění. Je vyučena jako obráběčka kovů. Od roku 2009 je v částečném invalidním důchodu, nyní pracuje na částečný úvazek jako kontrolorka. Výkon povolání zvládá bez větších obtíží. První manifestace onemocnění byla v roce 1995 retrobulbární neuritidou vlevo. Pro spontánní ústup obtíží pacientka nevyhledala lékaře. Dále až v září 2004 ataka se slabostí dolních končetin, instabilitou a neobratností horních končetin. Diagnóza RS stanovena na spádovém neurologickém pracovišti, byla přeléčena intravenózním metylprednizolonem s regresí obtíží. Na MR v září 2004 byly popisovány mnohočetné až difúzní plaky v bazálních gangliích, CC a v mozečku. V říjnu 2004 se objevila ataka se slabostí levostranných končetin. Tehdy byla přeléčena jen perorálními kortikoidy. V červnu 2005 byla zahájena terapie interfero-

nem beta 1-a, preparát Rebif®22 inj. Na MR v roce 2009 byla popisována regrese nálezu. Přetrvával atakovitý průběh onemocnění. Od roku 2005 do roku 2013 se u pacientky vyskytly dvě středně těžší ataky a čtyři senzitivní ataky s lehkým průběhem, každá ataka byla přeléčena intravenózními kortikoidy. Od června 2012 byla navýšena terapie na „high-dose“ Rebif®44 inj. s.c. 3krát týdně. V objektivním neurologickém nálezu dominuje nyní lehká centrální levostranná hemiparéza, paleocerebelární syndrom a neurogení vezika. Při posledním MR vyšetření byly popisovány supratentoriálně v bílé hmotě peri- a paraventriculárně a v CC vícečetná, v T2 a FLAIR zobrazení hypersignální ložiska. Infratentoriálně přítomno ložisko v levém pedunculus cerebelli inferior a medialis. Dle psychologického vyšetření se nacházela krátkodobá vizuální paměť na hranici pásma podprůměru a poškození. Krátkodobá auditivní paměť bez alterace, proces učení nebyl narušen. Zrakově-prostorové schopnosti v pásmu nižšího průměru. Exekutivní funkce lehce oslabeny. Kolísavé psychomotorické tempo, oscilace pozornosti.

Diskuze

Kognitivní dysfunkce u pacientů s roztroušenou sklerózou jsou dosud relativně opomíjený projev onemocnění. Při rutinním neurologickém vyšetření zjišťujeme progresi motorického či senzitivního deficitu, ale informaci o kognitivní poruše nám nepřinesou. Také EDSS nezahrnuje adekvátní posouzení kognitivní poruchy, a tedy i eventuální zhodnocení problematiky při žádosti o invalidní důchod.

Kognitivní porucha může být pro pacienta závažný hendikep. Může způsobovat nejen potíže v zaměstnání, ale často dokonce i jeho ztrátu. Z toho pak plynou finanční problémy, prohlubující se deprese a zhoršení celého průběhu onemocnění. Závažnější poruchy kognice pak působí společenské problémy, horší zařazení do společnosti nebo naopak vyřazení ze stávající společnosti, rodinné či partnerské problémy. Při těžší kognitivní poruše se stává nezbytnou asistenci druhé osoby, lze také očekávat horší compliance při užívání medikace.

I přes problémy vyplývající z kognitivní poruchy nemáme dosud k dispozici lék, který by předcházal nebo jednoznačně redukoval progresi kognitivního deficitu.

Positivní efekt očekáváme od DMD terapie, kde je již znám efekt na redukci relapsů, poškození mozkové tkáně, tvorby T2 hyperintenzivních ložisek. Fischer publikoval výsledky substudie zkoumající efekt interferonu beta 1-a na kognitivní funkce (část velké registrační studie III. fáze s interferonem beta 1-a). Pacienti léčení interferonem beta měli signifikantně lepší výsledky kognitivních testů (testy byly prováděny každých 26 týdnů po dobu dvou let). Například v PASAT testu mělo jen 19,5 % pacientů léčených interferonem beta zhoršení na konci studie ve srovnání s 36,6 % na placebu (46,7 % redukce rizika kognitivní deteriorace) [3,11]. Podle výsledků studie COGIMUS, v níž byly srovnávány kognitivní funkce u skupiny pacientů léčených interferonem beta 1-a s.c. 22 a 44 µg, u Rebif®44, došlo ke 32% snížení rizika kognitivního deficitu oproti nízké dávkovanému interferonu beta 1-a. V pilotní studii s glatiramer acetátem (fáze III, randomizovaná, multicentrická, dvojité-slepá placebem kontrolovaná u 251 pacientů s RRRS) bylo prokázáno, že pacienti ve skupině léčené GA měli o 29 % nižší počet relapsů během dvou let, nicméně ani po 10 letech sledování nebyl prokázán rozdíl mezi placebem a glatiramer acetátem ve vlivu na kognici [12].

Na souboru tří kazuistik u pacientek léčených interferonem beta 1-a ukazujeme, že i při déletrvajícím onemocnění RS může být jen mírná kognitivní porucha nenarušující život pacientů. Na příkladu druhé kazuistiky můžeme potvrdit, že kognitivní porucha je nezávislá na fyzickém postižení. Při poměrně výrazném motorickém deficitu, kdy je pacientka schopna chůze jen s oporou dvou francouzských berlí, není dle neuropsychologického vyšetření u pacientky popisován kognitivní deficit.

Závěr

U dvou pacientek zmíněných výše v kazuistikách byla při vyšetření neuropsychologickými testy potvrzena kognitivní porucha. U všech pacientek z výše uvedených kazuistik byla zaznamenána porucha v oblasti koncentrace a distribuce pozornosti. Kognitivní poruchy jsou mírného stupně i u pacientek s déletrvajícím onemocněním RS, žádná nevykazuje známky demence. Můžeme zde předpokládat parciální efekt terapie interferonem beta 1-a, kterým jsou pacientky lé-

čeny, i když terapie kognitivní poruchy je stále ve stadiu zkoumání.

Kognitivní poruchy se vyskytují u více než poloviny pacientů s roztroušenou sklerózou. I když postižení bývá většinou mírné, může být výrazným hendikepem pro pacienta a mít negativní dopad ve společnosti i v zaměstnání. Tíže kognitivní poruchy koreluje s nálezem na MR (rozsah atrofie a velikost lézí), detailní rozbor kognitivní poruchy stanovujeme pomocí neuropsychologických testů. Zatím není k dispozici prokázaná léčba kognitivních dysfunkcí, ale lze očekávat částečný efekt DMD terapie.

Literatura

1. 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): 365–455.
2. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991; 41(5): 685–691.
3. Dušek M. Kognitivní dysfunkce u roztroušené sklerózy. *Neurol Prax* 2009; 10(3): 156–160.
4. Hohol MJ, Guttmann CR, Orav J, Mackin GA, Kikinis R, Khoury SJ et al. Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997; 54(8): 1018–1025.
5. Houtches MK, Benedict RHB, Killiany R, Sharma J, Jaisani Z, Singh B et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69(12): 1213–1223.
6. Pelletier J, Suchet L, Witjas T, Habib M, Guttmann CR, Salomon G et al. A longitudinal study of callosal atrophy and interhemispheric dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001; 58(1): 105–111.
7. Martola J, Stawiarz L, Fredrikson S, Hillert J, Bergström J, Flodmark O et al. Progression of non-age-related callosal brain atrophy in multiple sclerosis: a 9-year longitudinal MRI study representing four decades of disease development. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(4): 375–380.
8. Meluzínová E, Libertínová J. Sledování biologické účinnosti interferonu beta v léčbě RS. *Cesk Slov Neurol N* 2013; 76/109 (Suppl 1): 1512–1514.
9. Mesaros S, Rocca MA, Riccitelli G, Paganì E, Rovaris M, Valuto D et al. Corpus callosum damage and cognitive dysfunction in benign MS. *Hum Brain Mapp* 2008; 30(8): 2656–2666.
10. Ranjeva JP, Audoin B, Au Duong MV, Confort-Gouny S, Malikova I, Viout P et al. Structural and functional surrogates of cognitive impairment at the very early stage of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006; 245(1–2): 161–167.
11. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 2000; 48(6): 885–892.
12. Amato MP, Langdon D, Montalban X, Benedict RH, DeLuca J, Krupp LB et al. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *J Neurol* 2012; 260(6):1452–1468.

Kognitivní dysfunkce u pacientů s klinickým izolovaným syndromem a roztroušenou sklerózou

Cognitive Deficit in Patients with Clinical Isolated Syndrome and Multiple Sclerosis

Souhrn

Úvod: Zaměřili jsme se na zkoumání a srovnání charakteru kognitivních deficitů u klinického izolovaného syndromu a remitentně-relabující formy roztroušené sklerózy mozkomíšní s dobou trvání nemoci 5 a 10 let. **Metody:** Celkově jsme rozsáhlou neuropsychologickou baterií vyšetřili 41 pacientů, a to 19 pacientů s klinickým izolovaným syndromem roztroušené sklerózy mozkomíšní a 24 pacientů s roztroušenou sklerózou mozkomíšní remitentně-relabující formou (15 pacientů se léčilo 5 let a 9 pacientů 10 let). Baterie byla zaměřena na testování exekutivních funkcí, psychomotorického tempa, koncentraci a distribuci pozornosti, zrakově-prostorové schopnosti, auditivní, vizuální a pracovní paměť, taktilní percepci, verbální fluenci a tíži depresivní symptomatiky. **Výsledky:** Zjistili jsme, že i v rané fázi onemocnění se objevuje poměrně velké množství kognitivních poruch, z nichž se zdá být nejvíce narušena lexikální verbální fluence, auditivní paměť a pomalejší psychomotorické tempo. Objevuje se oslabení exekutivních funkcí a deficity v distribuci pozornosti. Oslabena je také schopnost iniciálního vstřípení v oblasti vizuální modality paměti. Dále jsme zjistili, že délka onemocnění významně nesouvisí s mírou závažnosti kognitivních poruch ani tíží depresivní symptomatiky. **Závěr:** Kognitivní deficity u klinického izolovaného syndromu roztroušené sklerózy mozkomíšní jsou podobné těm, které byly zjištěny v pozdějších stádiích onemocnění roztroušené sklerózy mozkomíšní remitentně-relabující formy.

Abstract

Objective: The goal of the study was to evaluate and compare the nature of cognitive deficits in clinical isolated syndrome and the relapsing-remitting type of multiple sclerosis (MS) at disease durations of 5 and 10 years. **Methods:** The study group comprised 41 patients, including 19 patients with clinically isolated syndrome and 24 patients with relapsing-remitting MS (15 patients had been treated for 5 years and 9 patients for 10 years). Patients were evaluated by means of an extensive neuropsychological test battery, aiming to address executive function, psychomotor speed, concentration and distribution of attention, visual-spatial abilities, auditory, visual and working memory, tactile perception, verbal fluency and severity of symptoms of depression. **Results:** Even at an early stage of the disease, cognitive impairment was detected in a large proportion of the MS patients, who appear to be most affected in lexical verbal fluency, auditory memory, and slower psychomotor speed. Further abnormalities included worsening of executive functions and deficits in the distribution of attention. Also weakened was the initial encoding in the visual modality of memory. The duration of the disease was not found to be significantly correlated to the severity of cognitive impairment or of symptoms of depression. **Conclusion:** Cognitive deficits in the clinical isolated syndrome are similar to those found in the later stages of relapsing-remitting MS.

T. Štecková, P. Hlušík,
V. Sládková, J. Doláková,
J. Zapletalová, P. Kaňovský

Neurologická klinika LF UP
a FN Olomouc



PhDr. Tereza Štecková
Neurologická klinika
LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail: Tess.S@seznam.cz

Přijato k recenzi: 8. 10. 2010
Přijato do tisku: 17. 3. 2011

Klíčová slova

klinický izolovaný syndrom – roztroušená skleróza mozkomíšní – neuropsychologické vyšetření

Key words

clinically isolated syndrome – multiple sclerosis – neuropsychological testing

Článek vznikl za podpory interního grantu č. 91110251 Lékařské fakulty Univerzity Palackého. Děkuji Mgr. Jiřimu Hándlovi za technickou pomoc.

Úvod

Je známým a již ověřeným faktem, že u pacientů léčících se pro roztroušenou sklerózu mozkomíšní (RS) se zejména v pozdějším stadiu onemocnění objevují kognitivní deficity (cca u 50 % pacientů) [1–9]. Kognitivním deficitem nebo též kognitivní dysfunkcí či poruchou (cognitive impairment) se ve světové literatuře nazývá postižení v jedné nebo více kognitivních doménách, jako je např. porucha vstřípivosti a výbavnosti paměti nebo učení se nové látce, porucha pozornosti, zpomalenost myšlení a chápání, pomalejší psychomotorické tempo, poruchy exekutivních funkcí. První zmínka o poruše paměti a myšlení je uvedena již v popisu onemocnění RS Charcotem [10].

V posledních letech se začal obracet směr výzkumu i na kognitivní deficity u klinického izolovaného syndromu roztroušené sklerózy mozkomíšní (CIS). Novější výzkumy poukázaly na snížení kognitivních funkcí i u pacientů s CIS (paměť, rychlost zpracování a třídění informací, pozornost a exekutivní funkce) [2,5,9,11–15].

Cílem studie bylo zjistit a ověřit přítomnost kognitivních deficitů u pacientů s CIS a roztroušené sklerózy mozkomíšní remitentně-relabující formy (RSRR) pomocí baterie neuropsychologických testů. Dále porovnat pacienty s CIS se skupinou pacientů léčených pro RS 5 a 10 let.

Metody

Všichni pacienti byli konsekutivně rekrutováni z populace 800 pacientů sledovaných v Centru pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění na Neurologické klinice FN Olomouc, a to v průběhu 12 měsíců. Pacienti byli obeznámeni s cílem studie a podepsali informovaný souhlas. Všichni pacienti splňovali McDonaldova kritéria [16]. Pacienti v akutním relapsu v průběhu předchozího měsíce či s těžkým zrakovým postižením byli ze studie vyloučeni. Tělesné postižení bylo skórováno za použití EDSS škály [17]. Neuropsychologickými testy bylo vyšetřeno 41 pacientů, z čehož bylo 26 žen a 15 mužů. Skupina s CIS byl zastoupena 11 ženami a 6 muži, pacienti s délkou onemocnění pět let 11 ženami a 4 muži a poslední skupinu nemocných léčících se s RS v době trvání 10 let tvořilo 6 žen a 3 muži. Věkový průměr byl u CIS 36,45; u RS 5 let 35,2 a při 10letém trvání one-

mocnění RS 43,54 let. Průměrná délka vzdělání byla u CIS 13,06; u RS trvajících 5 let 13,73 a u RS-10 let 16,0 let. Všichni pacienti byli testováni v dopoledních hodinách, aby se zajistila jednotnost zkušebních podmínek.

K vyšetření byly použity následující testy:

WCST: Wisconsin Card Sorting Test

Test třídění karet se zaměřuje zejména na kvalitu exekutivních schopností. Úkolem je vydedukovat pravidla, podle kterých jsou tříděny karty s obrázky, a co nejvíce jich rozřadit správně. Pacienti s poškozením frontálních oblastí mívají obtíže s vytvářením strategií, podle kterých postupují při odhalování pravidel. Nižší výkon často ovlivní i snížená flexibilita, kreativita a oslabená schopnost poučit se z již udělaných chyb [18].

TOL: Tower of London

Londýnská věž zkoumá schopnost řešení problémů a plánování (exekutivní funkce). Úkolem probanda je, aby zkusil na své pracovní ploše co nejméně tahy přemístit kuličky na kolčích podle předlohy [19].

CWT: Stroop Color-Word Test

Test měří psychomotorické tempo, schopnost přesouvat cílenou pozornost, pracovní paměť, přizpůsobit se měnícím se požadavkům (flexibilitu) a potlačit habituální odpověď na úkor netypické. Skládá se ze tří částí, z nichž první dvě staví na pozornosti a kvalitě psychomotorického tempa (co nejrychleji po danou dobu číst slova – část první, nebo pojmenovat barvy – část druhá, třetí část je senzitivní právě na schopnost potlačit habituální reakci – tedy korigovat ji (vyšetřovaný jedinec jmenuje barvy, kterými jsou tištěna slova s distrakčním, tj. rušivým obsahem) [20].

BDI 2: The Beck Depression Inventory

Beckova subjektivní stupnice deprese zahrnuje širokou škálu symptomů. Výsledkem je celkový hrubý skór zaznamenávající tíži depresivní symptomatiky [21].

TMT: Trail Making Test

Test cesty dvě části A a B, část A je hlavně ukazatelem psychomotorického tempa. Část B vyžaduje širší škálu duševních schopností, jako je rozpoznání písmen a čísel, zrakové vyhledávání, dělení pozor-

nosti, flexibilitu, pracovní paměť a motorické schopnosti [22].

JLO: Judgment of Line Orientation

Test zaměřený na zrakově-prostorovou percepci. Na záznamovém archu jsou dvě úsečky a úkolem probanda je určit čísla těchto úseček [23].

Tactile Form Perception (Benton)

Test taktilního čítí sestává ze dvou paralelních řad 10 karet, z nichž každá představuje geometrický tvar, sestavený z jemného skelného papíru (smirkového papíru). Vyšetřovaná osoba dostane instrukci k použití pravé nebo levé ruky k nahmatání obrazce (který je ukryt před jejím pohledem pod pulťkem) a zrakově určit výběrem na předloze, obsahující 12 pérových kreseb geometrických obrazců v mírně zmenšené velikosti. K prozkoumání každého tvaru se povoluje 30 sekund a odpověď osoby je požadována do 45 sekund [24,25].

FAS: Test verbální fluence

Verbální fluenci můžeme definovat jako schopnost vybavit si co nejvíce slov dle určitého kritéria během časového úseku (obvykle jedna minuta). My jsme zkoumali lexikální verbální fluenci dle písmen: NKP [26].

PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test

Auditivní sčítací test sledující poruchy pozornosti a sluchové paměti. Participant spojuje páry náhodných čísel jdoucích za sebou v intervalu 3sekundovém a 2sekundovém, jež jsou prezentovány verbálně. Výsledným skóre je počet správných odpovědí pro 3sekundovou a 2sekundovou formu úkolu [27].

BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test Revised

Test zrakového učení a paměti spočívá v tom, že se probandovi 3krát po sobě na dobu 10 sekund ukáže obrázek se šesti geometrickými tvary, které si má zapamatovat a poté zakreslit. Po 30 minutách (oddálené vybavení), má proband zkusit obrázek zakreslit znovu. Na závěr má proband za úkol vybrat z předlohy obrázek, které mu byly na začátku testování předloženy [28].

Všechny standardizované testy byly administrovány dle jejich manuálu. Správ-

Tab. 1. Procentuální zobrazení míry úspěšnosti dosažené v neuropsychologických testech.

		WCST		TOL			CWT			Tactile		TMT		JLO			BVMT-R				
		pers. chyby	poč. pohybů	správnost	iniciač. č.	exek. č.	celk. č.	čtení	barvy	interf. čt. 1	interf. čt. 2	pravá ruka	levá ruka	A	B	1	2	3	total rec.	delayed rec.	
CIS	nadprůměr	6	29	41	24	24	18	18	24	24	18	0	0	12	35	59	24	18	6	18	12
	průměr	18	41	41	65	47	53	35	41	41	18	82	76	53	24	35	29	47	71	47	71
	poškození	76	29	18	12	29	29	47	35	35	65	18	24	35	41	6	47	35	24	35	18
RS 5 let	nadprůměr	13	60	67	33	33	13	7	13	33	20	0	0	7	40	47	13	13	70	13	13
	průměr	33	20	13	67	47	6	73	53	47	40	73	67	60	33	33	47	60	60	60	47
	poškození	53	20	20	0	20	27	20	33	20	40	27	33	33	27	20	40	27	33	27	40
RS 10 let	nadprůměr	0	11	33	44	11	11	11	22	22	22	0	0	0	11	33	11	11	11	11	11
	průměr	44	78	56	56	78	56	33	33	56	78	78	11	33	0	56	78	78	67	89	
	poškození	56	11	11	0	11	33	56	44	22	22	22	89	56	67	33	11	11	22	0	

WCST: Wisconsin Card Sorting Test, TOL: Tower of London, CWT: Stroopův Color-Word Test, BDI 2: Beckova subjektivní stupnice deprese, TMT: Trail Making Test, JLO: Judgment of Line Orientation, Tactile form perc.: Test taktálního čítí, FAS: Test verbální fluence, BVMT-R: Test zrakového učení a paměti, PASAT: Auditivní sčítací test

nost provedení nebo případné chyby vyhodnocovány dle kritérií každého testu, u většiny testů s korekcí na věkové pásmo, u některých testů byla i korekce na stupeň vzdělání.

Statistika

Rozdíly mezi skupinami byly statisticky analyzovány neparametrickými testy pomocí Kruskal-Wallisova testu, Fisherova exaktního testu, Mann-Whitneyova testu a parametricky pomocí analýzy rozptylu ANOVA a analýzy kovariance ANCOVA.

Výsledky

Procentuální zobrazení míry úspěšnosti (rozvrstvení do pásem nadprůměr – průměr – poškození) dosažené v neuropsychologických testech je uvedeno v tab. 1. Z 19 pacientů sledovaných pro CIS chybovalo (dosáhlo podprůměru) 18 pacientů (94 %) nejméně v jednom testu a 14 pacientů (82 %) chybovalo alespoň ve třech testech. Ani jeden ze 22 pacientů léčících se pro RS 5 a 10 let nezakončil úspěšně všechny testy. Nejohroženější skupina s RS 10 let, kde chybovalo 8 pacientů (89 %) ve třech testech. Nejhorší výsledky byly podány ve WCST, CWT, TMT A i B, FAS a PASAT.

V tab. 2 jsou uvedeny rozdíly mezi jednotlivými skupinami ve sledovaných parametrech. Mezi skupinami pacientů s CIS

a RS léčených po dobu 5 a 10 let nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v testovaných parametrech s výjimkou testu TMT A, kdy Mann-Whitneyův test prokázal signifikantně vyšší hodnoty parametru TMT A ve skupině „RS 10 let“ (medián 49) ve srovnání se skupinou „RS 5 let“ (medián 38, $p = 0,041$), resp. ve srovnání se skupinou CIS (medián 35, $p = 0,026$). Po zapracování vlivu věku jako nezávisle proměnné do statistické analýzy vliv skupiny nedosáhl statistické významnosti, ale pro parametr TMT A nadále existuje trend ke zhoršování výkonu s délkou onemocnění ($p = 0,079$; ANCOVA). Byl také naznačen trend oslabení zrakově-prostorových schopností.

Poměrně překvapivé je, že v některých testech dopadla nejhůře skupina pacientů s CIS, což může do jisté míry souviset s horší adaptací na nedávno sdělenou diagnózu nebo s nejistotou ohledně definitivní diagnózy.

Diskuze

Výzkumem jsme zjistili, podobně jako v některých obdobných studiích, že i v raných fázích onemocnění se objevuje poměrně velké množství kognitivních poruch [2,5,9,15], z nichž se zdá být nejvíce narušena lexikální verbální fluence, auditivní paměť [29] a pomalejší psychomotorické tempo. Objevuje se oslabení

exekutivních funkcí a deficity v distribuci pozornosti. Oslabena je také schopnost iniciálního vstřípení v oblasti vizuální modalita paměti.

Přínosem naší práce je přímé srovnání tří skupin pacientů s různou délkou trvání nemoci, které doposud nebylo provedeno. Jako omezení vnímáme relativně malou velikost testovaného souboru, proto je žádoucí ověřit výsledky na větším souboru pacientů.

Kognitivní dysfunkce byly pozorovány u 94 % pacientů s CIS. Tytéž kognitivní poruchy byly zjištěny u pacientů léčících se pro RS 5 a 10 let, kdy podali pacienti alespoň v jednom testu deficitní výkon. Provedenými statistickými metodami nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi jednotlivými skupinami pacientů. Byl naznačen trend ke zhoršování výkonu s délkou onemocnění u testu TMT A (zaměřující se na psychomotorické tempo) ve skupině „RS 10 let“ (89 % v pásmu poškození) ve srovnání se skupinou „RS 5 let“ (33 %), a skupinou CIS (35 %). Trend zhoršení kognitivního postižení byl naznačen též ve schopnosti provádět zrakově-prostorové vyhodnocení (CIS 6 % v pásmu poškození, RS 5 let 20 %, RS 10 let 67 %).

Na základě těchto výsledků se potvrzuje, že délka onemocnění významně nesouvisí s mírou závažnosti kognitivních poruch [2,30–32] a že kognitivní deficity

Tab. 2. Použité neuropsychologické testy a výsledky u CIS, RS 5 a RS 10 let.

	CIS (n = 17) průměr ± SD (rozpětí)	RS 5 let (n = 15) průměr ± (rozpětí)	RS 10 let (n = 9) průměr ± (rozpětí)
WCST kategorie	3,1 ± 2,2 (0–6)	4,1 ± 2,5 (0–6)	4,4 ± 2,0 (1–6)
Tower of London move	98,7 ± 16,5 (66–132)	105,5 ± 21,8 (50–124)	100,0 ± 7,0 (86–110)
Tower of London correct	103,6 ± 13,4 (78–126)	109,5 ± 16,6 (82–132)	99,9 ± 11,5 (78–114)
Tower of London inic. č.	103,1 ± 15,6 (88–138)	111,3 ± 16,6 (96–148)	110,4 ± 18,5 (90–144)
Tower of London exek. č.	95,8 ± 14,6 (66–114)	96,9 ± 20,7 (50–116)	92,9 ± 20,0 (42–110)
Tower of London celk. č.	94,3 ± 16,4 (50–114)	92,1 ± 19,3 (50–110)	94,4 ± 11,2 (76–112)
CWT čtení	6,4 ± 1,6(4–10)	6,3 ± 1,4 (4–10)	6,7 ± 1,6 (4–10)
CWT barvy	6,1 ± 1,9(4–10)	6,0 ± 1,8 (4–10)	6,1 ± 2,0 (3–9)
CWT inter. č.1	5,7 ± 2,0 (1–8)	5,7 ± 2,1 (3–10)	6,4 ± 2,0 (4–10)
CWT inter. č.2	6,8 ± 2,5 (2–10)	6,3 ± 2,1 (3–10)	5,9 ± 1,8 (4–10)
Tactile form perc. pravá ruka	8,9 ± 2,0 (3–10)	8,6 ± 1,7 (5–10)	7,8 ± 1,8 (4–10)
Tactile form perc. levá ruka	8,3 ± 2,2 (3–10)	7,8 ± 2,2 (3–10)	7,8 ± 1,7 (5–10)
FAS	19,2 ± 17,8 (3–63)	34,7 ± 24,3 (3–78)	29,9 ± 28,8 (3–91)
TMT A	37,5 ± 14,6 (17–78)	45,9 ± 25,4 (23–121)	51,1 ± 10,1 (39–70)
TMT B	97,3 ± 46,1 (51–210)	94,5 ± 67,7 (54–311)	102,2 ± 44,1 (60–180)
BDI II	9,8 ± 13,2 (0–54)	14,0 ± 11,5 (2–47)	11,3 ± 8,8 (1–24)
JLO	25,6 ± 5,5 (6–30)	25,3 ± 4,4 (14–30)	23,2 ± 3,5 (19–29)
BVMT-R 1	46,2 ± 13,5 (21–73)	46,5 ± 12,7 (22–66)	47,0 ± 11,3 (36–71)
BVMT-R 2	42,9 ± 15,6 (15–66)	46,4 ± 13,1 (15–64)	49,9 ± 7,5 (38–62)
BVMT-R 3	46,2 ± 13,5 (15–63)	45,0 ± 15,4 (15–61)	49,6 ± 9,5 (33–61)
BVMT-R celkový čas	44,5 ± 14,6 (15–70)	45,4 ± 14,7 (15–66)	48,4 ± 9,0 (36–64)
BVMT-R oddálené vybavení	47,1 ± 12,4 (22–64)	44,4 ± 16,5 (15–64)	51,0 ± 7,0 (40–60)
PASAT 3s.	43,3 ± 13,2 (19–59)	37,9 ± 16,3 (4–60)	35,6 ± 12,2 (22–54)
PASAT 2s.	32,5 ± 13,3 (12–54)	27,2 ± 9,9 (5–51)	25,3 ± 9,4 (14–39)

WCST: Wisconsin Card Sorting Test, TOL: Tower of London, CWT: Stroopův Color-Word Test, BDI 2: Beckova subjektivní stupnice deprese, TMT: Trail Making Test, JLO: Judgment of Line Orientation, Tactile form perc.: Test taktálního čítí, FAS: Test verbální fluence, BVMT-R: Test zrakového učení a paměti, PASAT: Auditivní sčítací test, SD: směrodatná odchylka

jsou přítomny již u CIS a jsou podobné těm, které byly zjištěny v pozdějších stadiích onemocnění RS. Dále se neprokázalo prohloubení depresivní symptomatiky, která spíše souvisela s tělesným omezením jednotlivých pacientů a adaptací rodiny na pacientovo onemocnění. Ukazuje se, že kognitivní poruchy patří k jedněm z hlavních manifestujících se příznaků už v časném stadiu onemocnění RS. Jelikož dle literárních údajů kognitivní deficit výrazně souvisí se snížením kvality života [33], naše výsledky podtrhují význam úsilí začlenit do terapeutického protokolu kognitivní rehabilitaci [33,34], a to již od časných stadií onemocnění roztroušenou sklerózou mozkomíšní.

Literatura

1. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991; 41(5): 685–691.

2. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif AA et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13(1): 124–127.

3. Deloire MS, Salort E, Bonnet M, Arimone Y, Boudineau M, Amieva H et al. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(4): 519–526.

4. Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol* 2002; 16(3): 381–397.

5. Olivares T, Nieto A, Sánchez MP, Wollmann T, Hernández MA, Barroso J. Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11(2): 191–197.

6. Achiron A, Barak Y. Cognitive changes in early MS: a call for common framework. *J Neurol Sci* 2006; 245(1–2): 47–51.

7. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, de Groot V, Reuling IE, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary and primary progressive MS. *Neurology* 2004; 63(2): 335–339.

8. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, de Groot V, Polman CH. Cognitive impairment and

decline in different MS subtypes. *J Neurol Sci* 2006; 245(1–2): 187–194.

9. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci* 2008 15; 267(1–2): 100–106.

10. Charcot JM. Lectures on the diseases of the nervous system, delivered at La Salpêtrière. London: New Sydenham Society 1877.

11. Callanan MM, Logsdail SJ, Ron MA, Warrington EK. Cognitive impairment in patients with clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis. A psychometric and MRI study. *Brain* 1989; 112(Pt 2): 361–364.

12. Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, Youl BD, Ron MA. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(10): 869–876.

13. Feinstein A, Youl B, Ron M. Acute optic neuritis. A cognitive and magnetic resonance imaging study. *Brain* 1992; 115(Pt 5): 1403–1415.

14. Pelosi L, Geesken JM, Holly M, Hayward M, Blumhardt LD. Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. *Brain* 1997; 120(Pt 11): 2039–2058.

15. Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(4): 443–446.
16. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50(1): 121–127.
17. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11): 1444–1452.
18. Artiola I, Fortuny LA, Heaton RK. Standard versus computerized administration of the Wisconsin Card Sorting Test. *Clin Neuropsychol* 1996; 10: 419–424.
19. Culbertson WC, Zillmer EA. Tower of London – Drexel University (TOLdx). 2nd ed. Toronto: Multi-Health Systems 2005.
20. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Orientation and attention. In: Lezak MD, Howieson DB, Loring DW (eds). *Neuropsychological assessment*. 4th ed. New York: Oxford University Press 2004: 365–367.
21. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri WF. The beck depression inventory (BDI, BDI-II). 2nd ed. San Antonio: Psychological Corporation 1996.
22. Reitan RM, Wolfson D. A selective and critical review of neuropsychological deficits and the frontal lobes. *Neuropsychol Rev* 1994; 4(3): 161–198.
23. Kempen JH, Krichevsky M, Feldman ST. Effect of visual impairment on neuropsychological test performance. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994; 16(2): 223–231.
24. Dee HL, Benton AL. A cross-modal investigation of spatial performances in patients with unilateral cerebral disease. *Cortex* 1970; 6(3): 261–272.
25. Strauss E, Sherman EM, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. 3rd ed. New York: Oxford University Press 2006.
26. Preiss M, Kalivodová Z, Kundrátová I, Mrlinová L, Ježková T, Kubů M et al. Test verbální fluence – vodítka pro všeobecnou dospělou populaci. *Psychiatrie* 2002; 6(2): 74–77.
27. Gronwall DM. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills* 1977; 44(2): 367–373.
28. Benedict RH, Brandt J. Brief Visuospatial Memory Test-Revised Professional Manual. Odessa: Psychological Assessment Resources 1997.
29. Achiron A, Polliack M, Rao SM, Barak Y, Lavie M, Appelboim N et al. Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(5): 744–749.
30. Assouad R, Viret AC, Bensa C, Gueguen A, Lecanuet P, Moulignier A et al. Cognitive Impairment in Patients with Clinically Isolated Syndrome: A Reappraisal after 8 Years. *Neurology* 2010; 74: 362.
31. Ivnik RJ. Neuropsychological test performance as a function of the duration of MS-related symptomatology. *J Clin Psychiatry* 1978; 39(4): 304–307.
32. Marsh GG. Disability and intellectual function in multiple sclerosis patients. *J Nerv Ment Dis* 1980; 168(12): 758–762.
33. Kesselring J, Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; 4(10): 643–652.
34. O'Brien AR, Chiaravalloti N, Goverover Y, DeLuca J. Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89(4): 761–769.

PhDr. Tereza Štecková

Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Univerzity Palackého

Vážená paní doktorko,

potvrzuji, že váš článek Kognitivní deficity u roztroušené sklerózy mozkomíšní (autoři T. Štecková, V. Sládková, J. Mareš) byl po řádném recenzním řízení přijat k publikaci v časopise Postgraduální medicína.

Za redakci:

MUDr. Michaela Lízlerová

šéfredaktorka Postgraduální medicíny

V Praze, 19. 5. 2014

Kognitivní deficit u roztroušené sklerózy mozkomíšní

T Štecková, V Sládková, J Mareš

Souhrn:

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je chronické autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS), při němž dochází demyelinizaci nervových vláken a ztrátě axonů.

Kognitivní deficity se vyskytují nejen v pozdním stádiu onemocnění, ale také již u klinicky izolovaného syndromu (CIS) a mají významný dopad na kvalitu života a pracovní uplatnění.

Cílem tohoto přehledného článku je nastínit problematiku jednotlivých kognitivních deficitů vyskytujících se u CIS a RS. V textu jsou zmíněny potenciální aspekty ovlivňující kognitivní výkon a také korelace kognitivních dysfunkcí s mozkovým zobrazením (MRI). Závěr je věnován terapii kognitivních deficitů stran farmakoterapie a kognitivní rehabilitace.

Klíčová slova: roztroušená skleróza mozkomíšní, klinicky izolovaný syndrom, kognitivní deficity, magnetická rezonance, kognitivní rehabilitace

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je choroba centrálního nervového systému, při níž dochází k demyelinizaci nervových vláken a ztrátě axonů.⁽¹⁾ Řadí se mezi chronické autoimunitní onemocnění a imunitní reakce je udržována autoimunitními imunopatologickými procesy.⁽²⁾

Na výskytu onemocnění se podílí zřejmě celá řada vlivů. První příznaky se nejvíce objevují mezi 20. – 40. rokem a nemocí jsou více postiženy ženy (cca 70%). RS postihuje nejvíce indoevropskou rasu v mírném geografickém pásmu.⁽³⁾

Kognitivní deficity

Kognitivní deficit lze charakterizovat jako snížený výkon v jedné nebo více kognitivních doménách. Výskyt kognitivní poruchy u RS se udává mezi cca 40-70%.^(4,5,6) Je již delší dobu prokázáno, že u pacientů léčících se pro RS se zejména v pozdějším stádiu onemocnění manifestují kognitivní deficity.^(7,8,9) Novější studie se čím dál více zaměřovaly i na časné stádium RS včetně CIS a prokázaly snížení kognitivního výkonu i u pacientů s CIS. Byly zjištěny deficity v paměti, rychlosti zpracování a třídění informací, pozornosti a exekutivních funkcích.^(8,9,10) Je tedy zřejmé, že kognitivní deficity se tedy mohou vyskytnout v jakémkoli stádiu nemoci. Doposud je relativně malé množství anamnestických longitudinálních studií dlouhodobého posouzení kognitivních funkcí.^(11,12,13) Reuter et al.⁽¹⁴⁾ ve své studii sledovali pacienty s CIS s vysokým rizikem rozvojem do RS a zdravé kontroly, jež byli na začátku a po 5 letech vyšetřeni neuropsychologicky a pomocí MRI. V počátečním testování mělo 29% pacientů poruchu kognitivních funkcí a po 5 letech byl výskyt kognitivního poškození až 54%. Ve vícečetných regresních modelech se ukázalo, že pacienti s vyšším objemem T2 lézí již při vstupním vyšetření měli větší kognitivní deficit za 5 let. Tedy, že během 5 let od počátku onemocnění dochází k dramatickému zhoršení kognice a že parametry na vstupním MRI predikují kognitivní status po 5 letech trvání onemocnění.

Mnozí autoři se věnovali srovnávání kognitivních deficitů mezi jednotlivými formami RS, ale studie podávají rozdílné výsledky. Někteří uvádí, že pacienti s primárně-progresivní formou (PP RS) mají závažnější kognitivní deficity než pacienti s relabující remitentní formou (RR RS),^(15, 16) zatímco jiní autoři tyto rozdíly nenašli.^(4,5) Např. Achiron et al.⁽¹⁷⁾ uvádí, že kognitivní výkon byl horší u pacientů se sekundárně-progresivní formou (SP RS) než u pacientů s CIS, RR RS a PP RS. Comi et al.⁽¹⁸⁾ uvádějí, že neuropsychologické i MRI abnormality jsou větší u pacientů se SP RS.

Vztahy mezi kognicí a délkou onemocnění zkoumalo velké množství autorů^(19,21) a studie přináší heterogenní výsledky. Ačkoli kognitivní deficity mohou zůstat stabilní v čase, častěji mají spíše tendenci progredovat.^(21,22,23) Deteriorace kognitivních funkcí do pásma demence je u RS velmi vzácná.⁽²⁴⁾ Hankomäki et al.⁽²⁵⁾ uvádí, že během 6 letého sledování nedošlo k signifikantnímu poškození celkového kognitivního výkonu, ale bylo signifikantní snížení v distribuci pozornosti a rychlosti zpracování informací. Regresní model Achiron et al.⁽¹⁷⁾ naznačuje, že kognitivní porucha může předcházet nástupu RS o 1,2 roky. Camp et al.⁽²⁶⁾ ve své longitudinální

studii sledovali pacienti s PP RS a nezjistili za dobu 2 let sledování signifikantní rozdíly v průměrných skórech pacientů. Nicméně absolutní snížení kognice v jednotlivých testových výsledcích se objevilo u jedné třetiny pacientů. Počáteční kognitivní status při vstupním vyšetřování byl dobrým prediktorem kognitivních schopností za 2 roky. Achiron et al.⁽¹⁷⁾ poukázal na to, že těžké poruchy kognice se projevují pouze v relativně malé skupině pacientů, a v rozsáhlém souboru již nejsou tolik patrné. V této studii se kognitivní porucha lišila od očekávaného normálního rozložení pouze v období 5 let od počátku onemocnění, což naznačuje, že pacienti v tomto terapeutickém okně mohou mít prospěch z léčebných intervencí. Amato et al.⁽²⁷⁾ v longitudinální studii zjistili, že pacienti s časným nástupem nemoci podávali horší výkony v neuropsychologickém testování a že u pediatrických pacientů brzký nástup RS s sebou nese špatnou kognitivní prognózu.⁽²⁸⁾ V pediatrické populaci s RS se uvádí kognitivní porucha ve více než 30% a mezi alterované funkce patří pozornost, jazyk/řeč, vizuospaciální a motorické funkce, prostorová paměť, exekutiva a abstraktní uvažování.⁽²⁹⁾

Dopad tělesného postižení na kognici byl též zkoumán.^(4,30,31) Haase et al.⁽³⁰⁾ uvádí, že výskyt kognitivní poruchy v oblasti vizuokonstruktivní a vizuální paměti byl vyšší u pacientů s RS s EDSS > nebo=2 než u pacientů s EDSS < nebo= 1. Vyšší EDSS skóre ve spojení s kognitivní poruchou uvádí též Patti et al. (2009), kteří při zkoumání MRI zjistili i významný vztah mezi kognitivní poruchou a vyšším objemem T2 hyperintenzních a T1 hypointenzních lézí. Weisbrot et al.⁽³²⁾ zkoumali u dětských pacientů s RS ve věku od 8-17 let psychiatrická onemocnění a jejich vztah s kognicí. Zjistili, že kognitivní porucha se vyskytovala až u 80% pacientů splňující dg. psychiatrického onemocnění oproti výskytu 55% poruch kognice u pacientů bez psychiatrické dg. Nejvíce korelovaly poruchy kognice s anxiétou a poruchou nálady.

Pardini et al.⁽³³⁾ zkoumali izolovaný kognitivní relaps (ICR, přechodné zhoršení kognitivních funkcí u RS při absenci nových senzomotorických symptomů) a to u stabilní RR RS. Z 99 vyšetřených pacientů se vyskytla ICR u 17 pacientů, ale nesouvisela ani se subjektivně hodnocenými kognitivními deficity ani s depresí. Pacienti s ICR měli při následujícím zhodnocení po 6 měsících významně snížený kognitivní výkon.

Studie zkoumající rizikové faktory progresu kognice se zaměřily na různé jevy. Bylo zjištěno, že kouření cigaret je pravděpodobně rizikovým faktorem pro RS,⁽³⁴⁾ je spojováno s progresivním průběhem RS⁽³⁵⁾ a snad i snížením kognitivních funkcí.⁽³⁶⁾ Více studií potvrdilo, že inhalování konopí je spojeno se sníženým kognitivním výkonem.^(37,38) Pavisian et al.⁽³⁹⁾ zjistili, že uživatelé kouřící marihuanu měli více postiženou kognici než neuživatelé. Neuropsychologickým testováním byly zjištěny narušené kompenzační mechanismy, které kouření marihuany nadále zhoršuje, což potvrdily i nálezy na strukturální a funkční MRI. Dalším rizikovým faktorem pro progresi kognitivní poruchy může být mužské pohlaví, pro což svědčí výzkumy Beatty et al.⁽⁴⁰⁾ i Savettieri et al.⁽⁴¹⁾

Není překvapivé, že kognitivní dysfunkce mají významný dopad na činnosti běžného života^(42,43) a snižují jeho kvalitu.⁽⁴⁴⁾ Kognitivní porucha má nepříznivý vliv na výsledky rehabilitační péče,⁽⁴⁵⁾ dodržování léčebného režimu⁽⁴⁶⁾ a schopnost řídit auto.⁽⁴⁷⁾

Znevýhodnění pacientů s RS a kognitivním deficitem se významně projevuje ve snížené zaměstnanosti, což se projevuje i po korekci tělesného omezení.^(20,48) Pacienti, jež mají kognitivní deficit se též méně angažují v sociálních aktivitách a vyžadují větší asistenci při vykonávání běžných denních činností.^(20,49) Pacienti s kognitivním deficitem jsou více riziková stran ztráty zaměstnání.⁽⁵⁰⁾

Pacienti s CIS a RR RS vykazovali v důsledku chození do práce v nemoci výrazný úbytek pracovní produktivity a s ní spojenou rostoucí únavu, depresi, úzkost a snížení kvality života.⁽⁵¹⁾ Pilotní studie Johngen et al.⁽⁵²⁾ ukazuje, že pacienti, kterým byla diagnostikována CIS a RR RS a kteří měli sníženou pracovní dobu 1 rok od stanovení diagnózy, byli unavenější, více se na nich projevil dopad onemocnění a měli nižší vnímanou osobní účast. Též se projevilo zhoršení pozornosti a paměti spojené se schopností pracovat méně hodin.

Paměť

O poruše paměti a myšlení se zmiňuje i Charcot⁽⁵³⁾ v klasickém popisu RS. Jedním z nejčastěji zmiňovaných kognitivních deficitů u pacientů s RS je subjektivní snížení mnestických funkcí, dle Grafman et al.⁽⁵⁴⁾ uváděné ve 40-60%. Implicitní paměť zůstává u pacientů s RS téměř vždy intaktní.^(54,55,56) V oblasti krátkodobé paměti pacienti nevykazují zhoršení,^(19,20) zatímco Winkelmann et al.⁽⁵⁷⁾ uvádí deficity pracovní paměti. V téže oblasti paměti uvádí deficity i Brissart et al.⁽⁵⁸⁾ u pacientů s RR RS s délkou onemocnění do 10 let. Pacienty s CIS a časnou RS zkoumali Glanz et al.⁽¹⁰⁾ a zjistili deterioraci pracovní a vizuospaciální paměti.

Dlouhodobá paměť je u pacientů poškozena⁽⁵⁹⁾ jak ve vizuální, tak i verbální modalitě.⁽²⁰⁾ Výbavnost a rekognice v porovnání se zdravými kontrolami narušena není, ale vstřípení informací se jeví jako hlavní deficit.^(60,61) Pacienti vykazují lepších výsledků v rekognici a vybavování s nápovědou oproti volnému vybavování a jsou méně

schopni vytvořit nové strategie jako např. sémantické kódování⁽⁶²⁾ nebo vizuálně-imaginační techniky,⁽⁶³⁾ což může souviset se snížením exekutivních funkcí.

Vysokou prevalenci poškození verbální epizodické paměti prokázali Brissart et al.⁽⁶⁴⁾ Uvádějí, že deficity ve vybavování se objevují zejména v rané fázi RS a jsou spojeny s poruchou kódování. Ve verbální epizodické paměti a pracovní paměti mají deficity pacienti s progresivními formami RS.⁽⁵⁸⁾ Signifikantní snížení autobiografické paměti se týká vybavení sémantických vzpomínek (obecné vzpomínky) z různých časových úseků, ale ne ve vybavnosti konkrétních autobiografických momentů vztahujících se k určitému místu či času.⁽⁶⁵⁾ Kenealy et al.⁽⁶⁶⁾ uvádí, že pacienti v pokročilém stádiu onemocnění (průměrné EDSS bylo 8,5) vykazovali zjevné deficity i ve vybavnosti konkrétních autobiografických událostí. Rao et al.⁽²⁰⁾ a Klonoff et al.⁽⁶⁷⁾ uvádí, že sémantická paměť zůstává u pacientů s RS neporušena. Některé studie však poukazují na abnormality paměti pro slavné tváře a události,^(56,65) což snad může souviset se špatnou vybavností.

Třídění a rychlost zpracování informací

Poruchy rychlosti zpracování informací patří mezi nejběžnější kognitivní poruchy u RS.^(68,69,70) Deficity v rychlosti zpracování informací byly detekovány i počítačovými metodami.^(17,71,72,73) Pacienti vykazovali pomalejší reakce, ještě větší zpomalení se projevilo při zpracování úkolů se zvyšující se složitostí. Pakliže však měli pacienti dostatek času k dokončení úkolu, rozdíl mezi nimi a kontrolami se neprojevil.⁽⁶¹⁾ Denney et al.⁽⁷⁴⁾ ve své studii vyšetřovali pacienti s RR RS, PP RS a SP RS a zjistili, že všechny skupiny pacientů měly sníženou rychlost zpracování informací, přičemž nejvýrazněji byla poškozena skupina pacientů se SP RS.

Pozornost

Pacienti s RS často mívají deficit pozornosti^(59,75,76) a dle Huijbregts et al.⁽⁷⁷⁾ jsou deficity znatelnější u pacientů se SP RS než u jiných forem RS. Rovněž i u pacientů s CIS byla potvrzena porucha pozornosti.⁽⁹⁾ Huijbregts⁽⁷⁷⁾ zjistil, že pacienti s RR RS byli méně poškozeni stran psychomotorického tempa a pozornosti než pacienti s progresivními formami RS. McCarthy et al.⁽⁷⁶⁾ vyšetřovali zaměřenou a rozdělenou pozornost a zjistili zhoršení v obou doménách oproti zdravým kontrolám, výrazněji u pozornosti distribuované.

Exekutivní funkce

Drew et al.⁽⁷⁸⁾ uvádí, že postižení exekutivních funkcí u pacientů s RS je přítomno asi u 17% pacientů. Rao et al.⁽²⁰⁾ uvádí horší výsledky při testování exekutivních funkcí testem Wisconsin Card Sorting Task (WCST) a Beatty et al.⁽⁷⁹⁾ uvádí, že pacienti v testu WCST vyřešili celkově méně kategorií než kontrolní skupina a měli větší množství perseveračních chyb. Špatná schopnost plánování u RS byla prokázána více autory.^(62,80) Ve své průřezové studii Achiron et al.⁽¹⁷⁾ uvádí snížení exekutivních funkcí spolu s rychlostí třídění informací jako nejčastěji poškozenou doménu.

Fatické funkce a verbální fluence

Afázie se u pacientů s RS vyskytuje velmi zřídka. Pacienti s RS oproti zdravým kontrolám vykazují rozdíly ve fonemické i sémantické fluenci.⁽⁸¹⁾ I u pacientů s CIS byly zjištěny horší výkony ve verbální fluenci⁽⁸²⁾ a dle Viterbo et al.⁽⁸³⁾ mohou predikovat přítomnost kognitivního deficitu. Potagas et al.⁽⁹⁾ uvádí sémantickou verbální fluenci u pacientů s CIS jako jednu z nejčastěji poškozených funkcí. Amato et al.⁽⁸⁴⁾ uvádí, že pacienti s PP RS a SP RS hůře skórují v testech sémantické verbální fluence než pacienti s RR RS. Narušenou lexikální verbální fluenci od časného stádia RRRS až pod dobu trvání nemoci do 10 let uvádí Brissart et al.⁽⁵⁸⁾ Pacienti s progresivními formami vykazují deficity jak v lexikální, tak i sémantické fluenci.⁽⁵⁸⁾

Vizuospaciální funkce

Zrakově-prostorové funkce nejsou tolik prozkoumané jako ostatní kognitivní domény. Rao et al.⁽²⁰⁾ uvádí, že pacienti s RS mají problémy v této oblasti. Bruce et al.⁽⁸⁵⁾ zjistili, že vizuospaciální funkce se zhoršují s délkou trvání onemocnění a též tíží EDDS.⁽⁸⁶⁾ Schultheis et al.⁽⁸⁷⁾ uvádí, že na základě zjištěné poruchy vizuospaciální paměti lze předpovídat zvýšené riziko dopravní nehody.

Potenciální aspekty ovlivňující kognitivní výkon

Výkon v testech kognitivních funkcí může být ovlivněn celou řadou proměnných, které uvádím dále.

Deprese

V prvé řadě se jedná o depresivní symptomatiku. Feinsten⁽⁸⁸⁾ uvádí, že deprese zhoršuje zvláště pracovní paměť. Arnett et al.⁽⁸⁹⁾ porovnali pacienty s RS s depresí, bez deprese a zdravé kontroly, jimž zadali sérii testů rozdělené na kognitivně náročné a nenáročné úkoly. Zjistili, že pacienti s RS s depresí mají horší výsledky než obě další skupiny v úkolech náročných na kognitivní kapacitu. Titěž autoři Arnett et al.⁽⁹⁰⁾ následně srovnali stejné 3 skupiny při provádění úloh zaměřených na krátkodobou a pracovní paměť a našli u RS pacientů s depresí selektivní deficit pracovní, ale nikoli krátkodobé paměti. Demaree et al.⁽⁹¹⁾ srovnávali pacienty s těžkou a mírnou depresí se zdravými kontrolami a našli u pacientů s těžkou depresí horší výkony ve verbální a pracovní paměti. V obecnosti se dá říci, že deprese má celkově negativní vliv na kognitivní schopnosti, zvláště však na pozornost a paměť.

Únava

Únava bývá velmi častou stížností pacientů s RS⁽⁵⁰⁾ a v poslední době se jí začali badatelé více zabývat. Winkelmann et al.⁽⁵⁷⁾ svou studii podpořili názor, že únava má souvislost s kognitivním deficitem. Naopak jiní autoři, např. Beatty et al.⁽⁹²⁾ vyšetřili pacienty s RS po konci pracovního dne a ačkoliv si pacienti na duševní únavu stěžovali, nemělo to dopad na jejich výkon. Podobné výsledky uvádí Jougoux-Vie et al.,⁽⁹³⁾ kteří zjistili, že ačkoli si pacienti s RS stěžovali na únavu a tato stížnost korelovala se stížnostmi na mnesticke funkce, vztah k objektivně hodnocené poruše paměti se neprokázal.

Vizuální a motorické poruchy

Mírné poruchy zraku mají vliv na výkon v testu Symbol Digit Modalities Test (SDMT).⁽⁸⁵⁾ Poruchy rychlosti orální motoriky ovlivňovaly výsledky testů vyžadující rychlé ústní odpovědi v testech jako je např. Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) či Controlled Oral Word Association Test (COWAT).⁽⁹⁴⁾

Potenciální aspekty ovlivňující sebesposuzování kognitivního deficitu u RS

Sebesposuzování kognitivních funkcí bylo hodnoceno i u pacientů s RS, ale potýkalo se s mnohými problémy. Přesnost těchto měření může být ovlivněna různými proměnnými.

Depresivní symptomatika vede k negativnímu a pesimistickému vidění sebe sama a sebehodnocení úbytku kognice je tím agravováno. Bruce et al.⁽⁹⁵⁾ zjistili, že pacienti se středně těžkou depresí subjektivně hodnotili svoji kognici nejpřesněji. Naopak pacienti s mírnou depresí své paměťové potíže nadhodnocovali, zatímco pacienti s těžkou depresí tyto obtíže podhodnocovali. Autoři tento vývoj vysvětlují tak, že při progresi deprese z mírného stadia do stadia středně těžkého dojde ke zhoršení kognitivního deficitu, zatímco negativní sebehodnocení zůstává stejné a oba parametry se vyrovnají. Lovera et al.⁽⁹⁶⁾ ve své studii dali pacientům s RS dotazník vnímaných deficitů (PDQ), který je součástí dotazníku Kvality života u pacientů se RS (Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory), jenž obsahuje 20 položek týkající se kognitivních potíží s výkonem podaným v PASATu a California Verbal Learning Test (CVLT). Dále pacienti vyplnili Beckovu subjektivní stupnici deprese II (Beck Depression Inventory-II) ke zhodnocení nálady. Autoři našli pouze signifikantní korelace mezi PDQ a BDI II nikoli mezi PDQ a kognitivními testy. Bruce et al.⁽⁹⁷⁾ ve své studii uvádí, že subjektivně uváděné poruchy paměti (jež byly objektivně hodnoceny neuropsychologickým testováním) byly nejvíce asociovány s vyšším stupněm disociace, depresí, úzkostí a neuroticismem. Subjektivně vnímané poruchy paměti signifikantně nekorelovaly s výkonem v neuropsychologických testech. Tyto nálezy naznačily, že při stížnostech na paměťové potíže by měla být formálně zhodnocena míra disociace.

Některé studie se zaměřily na zkoumání subjektivního hodnocení kognice a jejich objektivním posouzení. Rosti-Otajärvi et al.⁽⁹⁸⁾ zkoumali vztah mezi subjektivním a objektivním výkonem u pacientů s RRMS a nemocných s progresivní formou RS (není specifikováno zda primární či sekundární). Korelovaly se získané údaje subjektivního hodnocení pacientů a informací od třetích osob stran kognice a nálady, a kvalita života a objektivním kognitivním zhodnocením. Výsledky studie uvádějí, skupina RRMS subjektivně pociťovala více kognitivních symptomů než skupina s progresivními formami RS, ačkoliv objektivní zhodnocení kognitivních funkcí to neprokázalo. K nadhodnocování docházelo tedy u pacientů s progresivními formami RS, zvláště u pacientů s těžším zdravotním postižením a nižším vzděláním.

Schopnost vlastního sebesposouzení paměťových funkcí (metapaměť) zkoumali Beatty et al.⁽⁹⁹⁾ Tito autoři zjistili, že pacienti s těžším zdravotním postižením při MS nehlásili signifikantně větší potíže při zapamatování si událostí, jenž se vyskytují v běžném denním fungování, ačkoli vykazovali signifikantně horší výsledky při objektivním měření paměti. Bol et al.⁽¹⁰⁰⁾ zjistili, že únava, anxiety a deprese přispívají k sebehodnocení kognice,

ale nezhorší jejich výkon v neuropsychologických testech. Smith et al.⁽¹⁰¹⁾ ve své studii uvedli, že sebezpození exekutivních dysfunkcí lépe korelovalo s objektivním kognitivním výkonem než s údaji získanými od třetích osob. Mohlo by to být způsobeno tím, že deficity exekutivních funkcí nejsou tak zřejmé jako potíže s pamětí a mohly informátorům snázeji uniknout. Dále zjistili, že přesnější sebezpození měli pacienti vzdělanější. Kinsinger et al.⁽¹⁰²⁾ uveřejnili, že pacienti, jejichž deprese a únava se zlepšila po behaviorální terapii, uváděli méně kognitivních příznaků, ačkoli jejich objektivní neuropsychologický výkon zůstal stejný. Zlepšení deprese i únavy vedlo k větší přesnosti sebehodnocení kognice.

Korelace mozkového zobrazení kognitivních dysfunkcí u RS

Jednou z možností zjišťování korelace kognitivních dysfunkcí s mozkem je užití morfologického (strukturálního) zobrazení pomocí MRI.

Typickým morfologickým nálezem u RS jsou demyelinizační ložiska v bílé hmotě mozku a míchy. Kvantifikaci víceroziskového postižení bílé hmoty je celkový objem hypersignálních lézí v T2- váženém MR zobrazení (lesion load). Korelací mezi objemem T2-hypersignálních lézí a postižením kognice prokázali Rao et al.⁽¹⁰³⁾ Na T1- vážených obrazech mozku je také možné detekovat abnormality v bílé hmotě, které se jeví jako hyposignality a zřejmě odrážejí chronické axonální léze. Následně byla opakovaně prokázána souvislost mezi postižením kognice a celkovým objemem hyper- a hyposignálních lézí.^(104,105,106,107) Lezak et al.⁽¹⁰⁸⁾ uvádí, že tento vztah se týká zvláště lézí, které narušují kortiko-kortikální spojení. Síla korelace mezi kognitivními parametry a jednotlivými morfologickými markery se významně liší; k nejlepším prediktorům kognitivního deficitu patří atrofie corpus callosum.⁽¹⁰³⁾ Vztah k mnestickým deficitům mají zvláště demyelinizační léze v oblasti frontálního a mediálního temporálního laloku.^(109,110) Reuter F et al.⁽¹⁴⁾ zjistili, že verbální učení má souvislost s pravým frontálním lalokem, splenium a lézemi v Brocově oblasti.

Četní autoři uvádí, že mozková atrofie je silnějším prediktorem kognitivního snížení než objem léze.^(111,112) Sumowski et al.⁽¹¹³⁾ zjistili, že mozková atrofie predikovala horší paměť a schopnost učení. Nadále uvádí, že premorbidně vyšší intelektuální kapacita snižuje negativní dopad mozkové atrofie na obě zmíněné domény. Atrofie mozku^(114,115) a šedé kůry mozkové^(116,117) predikují kognitivní deficit lépe než objem lézí, ještě silnější korelace byla nalezena se šířkou třetí komory, kterou autoři interpretují jako příznak atrofie talamu, což bylo následně opakovaně prokázáno.^(118,119) Atrofie talamu je přítomna již v časných stádiích RS včetně CIS.^(120,121) Dalším prediktorem kognitivního deficitu u RS jsou intrakortikální demyelinizační léze.⁽¹²²⁾ Byly nalezeny rovněž regionální efekty: korová atrofie zvláště ve frontální a temporální oblasti má vliv na verbální plynulost,⁽¹²³⁾ rychlost zpracování informací⁽¹⁰⁹⁾ a pozornosti.⁽¹²³⁾ Souvisí též s poškozením mnestických funkcí a to jak v oblasti vizuální a pracovní paměti,⁽¹⁰⁹⁾ tak i v paměti verbální.^(109,124)

Dále byly nalezeny signifikantní asociace korelace kognitivních dysfunkcí s indexy hodnotícími normálně vypadající mozkovou tkáň (normally appearing brain tissue, NABT) jako je zobrazování difúzního tenzoru a magnetization transfer ratio „přenos magnetického zobrazování“.^(125,126,127,128)

Sumowski et al.⁽¹¹³⁾ zjistili, že u pacientů s vyšší kognitivní rezervou (vyšší pre-morbidní verbální IQ a vzdělání) se účinky mozkové atrofie projeví později než u pacientů s nižší kognitivní rezervou. Podobné výsledky publikoval i Feinstein et al.⁽¹²⁹⁾

Při užití funkční magnetické rezonance během provádění kognitivních úloh více studií prokázalo, že pacienti s RS vykazují jak zvýšenou aktivaci oblastí, které se aktivují i u zdravých kontrol, tak zapojení dalších (akcesorních) kortikálních oblastí.^(130,131,132,133) U pacientů s vyšší kognitivní rezervou se při vyšetření funkční magnetické rezonancí (fMRI) během úkolu na pracovní paměť projevila vyšší kortikální „úspornost“ (k dosažení stejného kognitivního výkonu je zapotřebí menšího objemu aktivní kortikální tkáně).⁽¹³⁴⁾

Zajímavé zjištění uvádí ve své studii Van Schependom et al.,⁽¹³⁵⁾ kteří vyšetřovali 308 pacientů s RS s kognitivním postižením a bez kognitivního poškození použitím EEG. Zjistili, že zhoršení kognice koreluje se snížením koherence EEG signálu, zřejmě v důsledku neuronálního odpojení bílé hmoty spojující hemisféry. EEG analýza může nabídnout alternativní dostupný marker kognitivního postižení u RS.

Vliv farmakoterapie na kognitivní deficit

Léky ovlivňující onemocnění RS mohou mít pozitivní vliv na kognici. Pliskin et al.⁽¹³⁶⁾ zjistili větší zlepšení ve vizuální paměti u 30 pacientů léčených interferonem beta-1b ve srovnání s placebem. V další rozsáhlé studii bylo 149 pacientů léčeno interferonem beta-1b a pacienti vykazovali větší zlepšení v PASAT během tříletého a pětiletého sledování.⁽¹³⁷⁾ I další výsledky s Interferonem beta-1a vypadají slibně. Fischer et al.⁽¹³⁸⁾ testovali 166 pacientů léčených Interferonem beta-1a detailní kognitivní baterií zaměřenou na zpracování informací, učení a

paměť, dále vizuspeciální a exekutivní funkce a nakonec verbální schopnosti pozornost. Zlepšení našli ve všech doménách kromě verbálních schopností a pozornosti a pomalejší zhoršení v PASATu. Weinstein et al.⁽¹³⁹⁾ neprokázal zlepšení kognitivních funkcí při užívání Glatiramer acetátu.

Inhibitory cholinesterázy bývají užívány k léčbě paměti, zvláště u pacientů trpících Alzheimerovou demencí. V nezaslepené studii donepezilu u pacientů s RS došlo ke zlepšení pozornosti, paměti a exekutivních funkcí, stejně jako to pozitivně ovlivnilo některé aspekty chování.⁽¹⁴⁰⁾ Ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii Krupp et al.⁽¹⁴¹⁾ našli u pacientů užívajících donepezil zlepšení ve verbální paměti, stejně jako v subjektivním zhodnocení paměti. Tito stejně autoři však nereplikovali tato zjištění ve své rozsáhlejší studii čítající 120 pacientů.⁽¹⁴²⁾ Ačkoliv ze začátku randomizované kontrolované studie ukazovaly slibné výsledky, replikace v rozsáhlejších studiích tyto účinky na kognici nepotvrdily. Shaygannejad et al.⁽¹⁴³⁾ také neprokázali pozitivní účinek na kognici při užívání dalšího inhibitoru cholinesterázy a to rivastigminu.

Geisler et al.⁽¹⁴⁴⁾ uvádí, že léky proti únavě jako amantadin mohou zlepšit kognici u pacientů s RS ve studii, v níž pacienti užívající amantidine podali lepší výkony v testu SDMT oproti pacientům s placebem a užívajícím pemoline. V opozici s touto studií jsou výsledky Sailera et al.,⁽¹⁴⁵⁾ v níž nezjistili rozdíly v účinku amantadinu ve srovnání s placebo skupinou.

Příslibem zlepšení kognice u RS může být též užívání amfetaminů. Benedict et al.⁽¹⁴⁶⁾ zjistili zlepšení se sulfátem 1-amfetaminu v testu SDMT a PASAT. V další, o mnoho rozsáhlejší studii 151 pacientů, Morrow et al.⁽¹⁴⁷⁾ neprokázali zlepšení v testu SDMT, ale byla zlepšena verbální a vizuální paměť (byla měřena testy CVLT a Brief Visuospatial Memory Test (BVMT)). Z užívání Ginkgo biloby neměli pacienti žádný benefit stran zlepšení kognice.⁽¹⁴⁸⁾

Kognitivní rehabilitace u RS

Jedním z prvních výzkumů zabývajících se kognitivní rehabilitací provedli Jönsson et al.,⁽¹⁴⁹⁾ jenž došli k překvapivému výsledku, že léčení kognitivních funkcí vedlo ke snížení depresivní symptomatiky, ale nepřineslo žádné benefity stran zlepšení kognitivních funkcí. Ani Lincoln et al.⁽¹⁵⁰⁾ nepřinesli výsledky pozitivního efektu rehabilitace, poněvadž v jeho vzorku 240 pacientů s RS pacienti subjektivně nevnímali po rehabilitaci zlepšení. Ještě větším zklamáním byly výsledky kvalitně navržené dvojitě zaslepené randomizované studie Solari et al.,⁽¹⁵¹⁾ v níž nebyly nalezeny rozdíly mezi specifickým počítačovým tréninkem paměti a pozornosti a kontrolní úlohou, která obsahovala trénink vizuokonstrukční a vizuomotorické koordinace.

Novější výzkumy přináší optimističtější výsledky než předešlé studie. Chiaravalloti et al.⁽¹⁵²⁾ svou studií vyzdvihují vliv kognitivní rehabilitačního programu na deficit paměti a učení s využitím práce s kontextem a imaginací. Pozitivní účinek facilitačního programu zaměřeného na vizuální představitost může kompenzovat horší výbavnost osobních paměťových vzpomínek.⁽¹⁵³⁾ Je zdůrazněna i důležitost správného výběru pacientů, větší výtěžnost mají pacienti se středně těžkým poškozením. Plohman et al.⁽¹⁵⁴⁾ našli ve své studii zlepšení pozornostních deficitů při počítačovém tréninku této domény. Vogt et al.⁽¹⁵⁵⁾ zkoumali vliv počítačový trénink zaměřeného na pracovní paměť a zjistili, že přinesl benefity nejen v oblasti pracovní paměti, ale i rychlosti myšlení. Pozitivní efekt počítačové kognitivní rehabilitace uvádí i jiní autoři^(156,157,158,159) a to zejména v oblasti pozornosti, procesu třídění informací a exekutivních funkcí. Dle Shatil et al.⁽¹⁵⁹⁾ je tedy kognitivní trénink důležitý ke zlepšení kognitivních funkcí a podporuje plasticitu neuronů u pacientů s RS.

Kromě cíleného efektu rehabilitace kognitivní, byl nedávno prokázán i pozitivní efekt tělesného cvičení. Beier et al.⁽¹⁶⁰⁾ ve svém výzkumu podporují hypotézu pozitivního vlivu tělesné zdatnosti na zlepšení exekutivních funkcí. Pozitivní vliv fyzické aktivity na kognici uvádí i Sandroff et al.⁽¹⁶¹⁾ Leavitt et al.⁽¹⁶²⁾ ve své studii zjistili, že aerobní cvičení vedlo ke zvýšení hipokamálního objemu a konektivity, což mělo za následek zlepšení paměti u pacientů s RS.

Literatura:

1. HAVRDOVÁ, E., a kol. *Neuroimunologie*. Praha: Maxdorf, 2001. viii, 451 s. ISBN 80-85912-24-4.
2. HAVRDOVÁ, E., a kol. *Roztroušená skleróza*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2013. 485 s. Aeskulap. ISBN 978-80-204-3154-7.
3. HAVRDOVÁ, E. *Roztroušená skleróza: průvodce ošetřujícího lékaře*. Praha: Maxdorf, ©2005. 89 s. Farmakoterapie pro praxi, sv. 4. Jessenius. ISBN 80-7345-069-0.
4. BEATTY, WW., GOODKIN, DE., HERTSGAARD D., et al. *Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis. Do diagnostic type, disease duration, and disability matter?* Arch Neurol, 1990, 47, p. 305–308.
5. RAO, SM., LEO, GJ., BERNARDIN, L., et al. *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. frequency, patterns, and prediction*. Neurology, 1991, 41(5), p. 685–691.

6. BORGHI, M., CAVALLO, M., CARLETTO, S., et al. *Presence and Significant Determinants of Cognitive Impairment in a Large Sample of Patients with Multiple Sclerosis*. PLoS One, 2013, Jul 29, 8(7), p. e69820.
7. ACHIRON, A., BARAK, Y. *Cognitive changes in early MS: a call for common framework*. J Neurol Sci, 2006, 245, p. 47–55.
8. FEUILLET, L., REUTER, F., AUDOIN, B., et al. *Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis*. Mult Scler, 2007, 13, p. 124–127.
9. POTAGAS, C., GIOGKARAKI, E., KOUTSIS, G., et al. *Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes*. J Neurol Sci, 2008, 267, p. 100–106.
10. GLANZ, BI., DÉGANO, IR., RINTELL, DJ., et al. *Work productivity in relapsing multiple sclerosis: associations with disability, depression, fatigue, anxiety, cognition, and health-related quality of life*. Value Health, 2012, 8, p. 1029–1035.
11. PIRAS, MR., MAGNANO, I., CANU, EDG., et al. *Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003, 74, p. 878–885.
12. BERGENDAL, G., FREDRIKSON, S., ALMKVIST, O. *Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8 year old longitudinal study*. Europ Neurol 2007, 57(4), p. 193–202.
13. AMATO, MP., RAZZOLINI, L., GORETTI, B., et al. *Cognitive reserve and cortical atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study*. Neurology, 2013, 780(19), p. 1728–1733.
14. REUTER, F., ZAARAOU, W., CRESPIY, L., et al. *Cognitive impairment at the onset of multiple sclerosis: relationship to lesion location*. Mult Scler, 2011, 17(6), p. 755–758.
15. HUIJBREGTS, SC., KALKERS, NF., DE SONNEVILLE, LM., et al. *Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS*. Neurology, 2004, 63(2), p. 335–339.
16. RUET, A., DELORIE, M., CHARRÉ-MORIN, J., et al. *Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS*. Neurology, 2013, 80, p. 1501–1508.
17. ACHIRON, A., CHAPMAN, J., MAGALASHVILI, D., et al. *Modeling of cognitive impairment by disease duration in multiple sclerosis: a cross-sectional study*. PLoS One, 2013, Aug 1, 8(8), p. e71058
18. COMI, G., FILIPPI, M., MARTINELLI, V., et al. *Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis*. J. Neurol. Sci, 1995, 132, p. 222–227.
19. HEATON, RK., NELSON, LM., THOMPSON, DS., et al. *Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis*. J Consult Clin Psychol, 1985, 53(1), p. 103–110.
20. RAO, SM., LEO, G.J., BERNARDIN, L., et al. *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction*. Neurology, 1991, 41, p. 685–691.
21. KUJALA, P., PORTIN, R., RUUTIAINEN, J. *The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow-up*. Brain, 1997, 120(2), p. 289–297.
22. AMATO, MP., PONZIANI, G., SIRACUSA, G., et al. *Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years*. Arch Neurol, 2001, 58, p. 1602–1606.
23. BAGERT, B., CAMPLAIR, P., BOURDETTE, D. *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: natural history, pathophysiology and management*. CNS Drugs, 2002, 16, p. 445–455.
24. LANGDON, DW., AMATO, MP., BORINGA, J., et al. *Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)*. Mult Scler, 2012, 18(6), p. 891–898.
25. HANKOMÄKI, E., MULTANEN, J., KINNUNEN, E., et al. *The progress of cognitive decline in newly diagnosed MS patients*. Acta Neurol Scand, 2014, 129(3), p. 184–191.
26. CAMP, JS., STEVENSON, VL., THOMPSON AJ., et al. *A longitudinal study of cognition in primary progressive multiple sclerosis*. Brain, 2005, 128, p. 2891–2898.
27. AMATO, MP., PONZIANI, G., SIRACUSA, G., et al. *Cognitive dysfunction in early onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years*. Arch. Neurol., 2001, 58, p. 1602–1606.
28. AMATO, MP., GORETTI, B., GHEZZI, A., et al. *Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two year follow up*. Neurology, 2010, 75, p. 1134–1140.
29. GHEZZI, A., GORETTI, B., PORTACCIO, E., ROSCIO, M., et al. *Cognitive impairment in pediatric multiple sclerosis*. Neurol Sci, 2010, Nov 31(2), p. 215–218.
30. HAASE, CG., LIENEMANN, M., FAUSTMANN PM. *Neuropsychological deficits but not coping strategies are related to physical disability in multiple sclerosis*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2008, 258(1), p. 35–39.
31. PATTI, F., AMATO, M., TROJANO, M., et al. *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 (COGIMUS) study*. Mult Scler, 2009, 15(7), p. 779–788.
32. WEISBROT, D., CHARVET, L., SERAFIN, D., et al. *Psychiatric diagnoses and cognitive impairment in pediatric multiple sclerosis*. Mult Scler, 2014, Apr 20(5), p. 588–593.
33. PARDINI, M., UCCELLI, A., GRAFMAN, J., et al. *Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, Mar 31, doi: 10.1136/jnnp-2013-307275. (Epub ahead of print)
34. HAWKES, CH. *Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metaanalysis*. Mult Scler, 2007, 13, p. 610–615.
35. PITTAS, F., PONSONBY, AL., VAN DER MEL, IA., et al. *Smoking is associated with progressive disease course and increased progression in clinical disability in a prospective cohort of people with multiple sclerosis*. J. Neurol, 2009, 256, p. 577–585.
36. STAFF, NP., LUCCHINETTI, CF., KEEGAN, BM. *Multiple sclerosis with predominant, severe cognitive impairment*. Arch. Neurol, 2009, 66, p. 1139–1143.
37. MESSINIS, L., KYPRIANIDOU, A., MALEFAKI, S., et al. *Neuropsychological deficits in long term frequent cannabis users*. Neurology, 2006, 66, p. 737–739.

38. GHAFFAR, O., FEINSTEIN, A. *Multiple sclerosis and cannabis: a cognitive and psychiatric study*. *Neurology*, 2008, 71, p. 164–169.
39. PAVISIAN, B., MACINTOSH, B.J., SZILAGYI, G., et al. *Effects of cannabis on cognition in patients with MS: A psychometric and MRI study*. *Neurology*, 2014, Apr 30. (Epub ahead of print)
40. BEATTY, WW., AUPPERLE, RL. *Sex differences in cognitive impairment in multiple sclerosis*. *Clin. Neuropsychol.*, 2002, 16, p. 472–480.
41. SAVETTIERI, G., MESSINA, D., ANDREOLI, V., et al. *Gender related effect of clinical and genetic variables on the cognitive impairment in multiple sclerosis*. *J Neurol*, 2004, 251(10), p. 1208–1214.
42. DESOUSA, EA., ALBERT, RH., KALMAN, B. *Cognitive impairments in multiple sclerosis: a review*. *Am J Alzheimer's Dis Other Demen*, 2002, 17, p. 23–29.
43. BOBHOLZ, JA., RAO, SM. *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments*. *Curr Opin Neurol*, 2003, 16, p. 283–288.
44. BENITO-LEÓN, J., MORALES, JM., RIVERA-NAVARRO, J. *Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients*. *Eur J Neurol*, 2002, 9(5), p. 497–502.
45. LANGDON, DW., THOMPSON, AJ. *Multiple sclerosis: A preliminary study of selected variables affecting rehabilitation outcome*. *Mult Scler*, 1999, 5(2), p. 94–100.
46. BRUCE, JM., BRUCE, AS., HANCOCK, L., et al. *Self-reported memory problems in multiple sclerosis: Influence of psychiatric status and normative dissociative experiences*. *Arch Clin Neuropsychol*, 2010, 25(1), p. 39–48.
47. SCHULTHEIS, MT., WEISSER, V., ANG, J., et al. *Examining the relationship between cognition and driving performance in multiple sclerosis*. *Arch Phys Med Rehabil*, 2010, 91(3), p. 465–473.
48. HONARMAND, K., AKBAR, N., KOU, N., et al. *Predicting employment status in multiple sclerosis patients: The utility of the MS functional composite*. *J Neurol*, 2011, 258(2), p. 244–249.
49. AMATO, MP., PONZIANI, G., PRACUCCI, G., et al. *Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis: pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up*. *Arch Neurol*, 1995, 52(2), p. 168–172.
50. ZAJICEK, JP., INGRAM, WM., VICKERY, J., et al. *Patient-orientated longitudinal study of multiple sclerosis in south west England (The South West Impact of Multiple Sclerosis Project, SWIMS). 1: Protocol and baseline characteristics of cohort*. *BMC Neurol*, 2010, 10, p. 88.
51. GLANZ, IB., HEALY, BC., HVIID, LE., et al. *Cognitive deterioration in patients with early multiple sclerosis: a 5-year study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 22, p. 38–43.
52. JONGEN, PJ., WESNES, K., VAN GEEL, B., et al. *COGNISEC study group. Relationship between Working Hours and Power of Attention, Memory, Fatigue, Depression and Self-Efficacy One Year after Diagnosis of Clinically Isolated Syndrome and Relapsing Remitting Multiple Sclerosis*. *PLoS One*, 2014, May 1, 9(5), p. e96444.
53. CHARCOT, JM. *Lectures on the Diseases of the Nervous System Delivered at la Salpêtrière*. London: New Sydenham Society, 1877.
54. GRAFMAN, J., RAO, S., BERNARDIN, L., et al. *Automatic memory processes in patients with multiple sclerosis*. *Arch Neurol*, 1991, 48(10), p. 1072–1075.
55. RAO, SM. *Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review*. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1986, 8(5), p. 503–542.
56. BEATTY, WW., GOODKIN, DE., MONSON, N., et al. *Cognitive disturbances in patients with relapsing remitting multiple sclerosis*. *Arch Neurol*, 1989, 46(10), p. 1113–1119.
57. WINKELMANN, A., ENGEL, C., APEL, A., et al. *Cognitive impairment in multiple sclerosis*. *J Neurol*, 2008, 255(2), p. 309–310.
58. BRISSART, H., MORELE, E., BAUMANN, C., et al. *Cognitive impairment among different clinical courses of multiple sclerosis*. *Neurol Res*, 2013, 35(8), p. 867–872.
59. CHIARAVALLOTTI ND, DELUCA J. *Cognitive impairment in multiple sclerosis*. *Lancet Neurol*, 2008, 7(12), p. 1139–1151.
60. DELUCA, J., GAUDINO, EA., DIAMOND, BJ., et al. *Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis*. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1998, 20(3), p. 376–390.
61. DEMAREE HA, DELUCA J, GAUDINO EA, et al. *Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: Implications for rehabilitation*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 67(5), p. 661–663.
62. ARNETT, PA., RAO, SM., GRAFMAN, J., et al. *Executive functions in multiple sclerosis: An analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities*. *Neuropsychology*, 1997, 11(4), p. 535–544.
63. CANELLOPOULOU, M., RICHARDSON, JT. *The role of executive function in imagery mnemonics: evidence from multiple sclerosis*. *Neuropsychologia*, 1998, 36(11), p. 1181–1188.
64. BRISSART, H., MORELE, E., BAUMANN, C., et al. *Verbal episodic memory in 426 multiple sclerosis patients: impairment in encoding, retrieval or both?* *Neurol Sci*, 2012, 33(5), p. 1117–1123.
65. PAUL, RH., BLANCO, CR., HAMES, KA., et al. *Autobiographical memory in multiple sclerosis*. *J Int Neuropsychol Soc*, 1997, 3(3), p.246–251.
66. KENEALY, P., BEAUMONT, JG., LINTERN, T., et al. *Autobiographical memory in advanced multiple sclerosis: Assessment of episodic and personal semantic memory across three time spans*. *J Int Neuropsychol Soc*, 2002, 8(6), p. 855–860.
67. KLONOFF, H., CLARK, C., OGER, J., et al. *Neuropsychological performance in patients with mild multiple sclerosis*. *J Nerv Ment Dis*, 1991, 179(3), p. 127–131.
68. BENEDICT, RH., COOKFAIR, D., GAVETT, R., et al. *Validity of the minimal assessment of mS patients: a consensus approach*. *Clin Neuropsychol*, 2002, 16(3), p. 381–397.
69. DELUCA, J., CHELUNE, GJ., TULSKY, DS., et al. *Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis?* *J Clin Exp Neuropsychol*, 2004, 26(4), p. 550–562.
70. DENNEY, DR., LYNCH, SG., PARMENTER, BA. *A 3-year longitudinal study of cognitive impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: speed matters*. *J Neurol Sci*, 2008, 267(1-2), p. 129–136

71. **ACHIRON, A., DONIGER, GM., HAREL, Y .et al.** *Prolonged response times characterize cognitive performance in multiple sclerosis.* Eur J Neurol, 2007, 14(10), p. 1102–1108.
72. **LAZERON, RH., DE SONNEVILLE, LM., SCHELTENS, P. , et al.** *Cognitive slowing in multiple sclerosis is strongly associated with brain volume reduction.* Mult Scler, 2006, 12(6), p. 760–768.
73. **YOUNES, M., HILL, J., QUINLESS, J., et al.** *Internet-based cognitive testing in multiple sclerosis.* Mult Scler, 2007, 13(8), p. 1011–1019.
74. **DENNEY, D., SWOROWSKIA, A., LYNCH, S.** *Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis.* Arch Clin Neuropsychol, 2005, 20(8), p. 967–981.
75. **KUJALA, P., PORTIN, R., REVONSUO, A., et al.** *Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1995, 59(1), p. 77–82.
76. **MCCARTHY, M., BEAUMONT, JG., THOMPSON, R., et al.** *Modality-specific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis.* Arch Clin Neuropsychol, 2005, 20(6), p. 705–718.
77. **HUIJBREGTS, SCJ., KALKERS, NF., DE SONNEVILLE, LMJ., ET AL.** *Cognitive impairment and decline in different MS subtypes.* J Neurol Sci, 2006, 245, p. 187–194.
78. **DREW, M., TIPPETT, LJ., STARKEY, NJ .et al.** *Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with multiple sclerosis form New Zealand: a descriptive study.* Arch Clin Neuropsychol, 2008, 23(1), p. 1–19.
79. **BEATTY, WW., MONSON, N.** *Problem solving by patients with multiple sclerosis: Comparison of performance on the wisconsin and california card sorting tests.* J Int Neuropsychol Soc, 1996, 2(2), p. 134–140.
80. **FOONG, J., ROZEWICZ, L., QUAGHEBEUR, G., et al.** *Executive function in multiple sclerosis. the role of frontal lobe pathology.* Brain, 1997, 120(1), p. 15–26.
81. **HENRY, JD., BEATTY, WW.** *Verbal fluency deficits in multiple sclerosis.* Neuropsychologia, 2006, 44(7), p. 1166–1174
82. **ANHOQUE, CF., BICCAS-NETO, L., DOMINGUES, SC., et al.** *Cognitive impairment is correlated with reduced quality of life in patients with clinically isolated syndrome.* Arq Neuropsiquiatr, 2013, 71(2), p. 74–77.
83. **VITERBO, RG., IAFFALDANO, P., TROJANO, M.** *Verbal fluency deficits in clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis.* J Neurol Sci, 2013, 15, 330(1-2), p. 56–60.
84. **AMATO, MP., PORTACCIO, E., GORETTI, B., et al.** *Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis.* Arch Neurol, 2007, 64(8), p. 1157–1161.
85. **BRUCE, JM., BRUCE, AS., ARNETT, PA.** *Mild visual acuity disturbances are associated with performance on tests of complex visual attention in MS.* J Int Neuropsychol Soc, 2007, 13(3), p. 544–548.
86. **SCHULZ, D., KOPP, B., KUNKEL, A., et al.** *Cognition in the stage multiple sclerosis.* J Neurol, 2006, 253(8), p. 1002–1010
87. **SCHULTHEIS, MT., WEISSER, V., ANG, J., et al.** *Examining the relationship between cognition and driving performance in multiple sclerosis.* Arch Phys Med Rehabil, 2010, 91(3), p. 465–473.
88. **FEINSTEIN, A.** *Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition.* J Neurol Sci, 2006, 245(1-2), p. 63–66.
89. **ARNETT, PA., HIGGINSON, CL., VOSS, WD., et al.** *Depressed mood in multiple sclerosis: Relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning.* Neuropsychology, 1999, 13(3), p. 434–446.
90. **ARNETT, PA., HIGGINSON, CL., VOSS, WD., et al.** *Depression in multiple sclerosis: Relationship to working memory capacity.* Neuropsychology, 1999, 13(4), p. 546–556.
91. **DEMAREE, HA., GAUDINO, E., DELUCA, J.** *The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis.* Cogn Neuropsychiatry, 2003, 8(3), p. 161–171.
92. **BEATTY, WW., GORETTI, B., SIRACUSA, G., et al.** *Changes in neuropsychological test performance over the workday in multiple sclerosis.* Clin Neuropsychol, 2003, 17(4), p. 551–560.
93. **JOUGLEUX-VIE, C., DUHIN, E., DEKEN, V., et al.** *Does fatigue complaint reflect memory impairment in multiple sclerosis?* Mult Scler Int, 2014, Article ID 692468, 6 p.
94. **ARNETT, PA., SMITH, MM., BARWICK, FH., et al.** *Oralmotor slowing in multiple sclerosis: Relationship to neuropsychological tasks requiring an oral response.* J Int Neuropsychol Soc, 2008, 14(3), p. 454–462.
95. **BRUCE JM, ARNETT PA.** *Self-reported everyday memory and depression in patients with multiple sclerosis.* J Clin Exp Neuropsychol, 2004, 26(2), p. 200–214.
96. **LOVERA, J., BAGERT, B., SMOOT, KH., et al.** *Correlations of perceived deficits questionnaire of multiple sclerosis quality of life inventory with Beck depression inventory and neuropsychological tests.* J Rehabil Res Dev, 2006, 43(1), p. 73–82.
97. **BRUCE, JM., HANCOCK, LM., ARNETT, P., et al.** *Treatment adherence in multiple sclerosis: Association with emotional status, personality, and cognition.* J Behav Med, 2010, 33(3), p. 219–227.
98. **ROSTI-OTAJÄRVI, E., RUUTIAINEN, J., HUHTALA, H., et al.** *Relationship between subjective and objective cognitive performance in multiple sclerosis.* Acta Neurol Scand, 2014, doi: 10.1111/ane.12238 (Epub ahead of print).
99. **BEATTY, WW., MONSON, N.** *Metamemory in multiple sclerosis.* J Clin Exp Neuropsychol, 1991, 13(2), p. 309–327.
100. **BOL, Y., DUIJS, AA., HUPPERTS, RM., et al.** *The impact of fatigue on cognitive functioning in patients with multiple sclerosis.* Clin Rehabil, 2010, 24(9), p. 854–862.
101. **SMITH MM, ARNETT PA.** *Awareness of executive functioning deficits in multiple sclerosis: Self versus informant ratings of impairment.* J Clin Exp Neuropsychol, 2010, 32(7), p. 780–787.
102. **KINSINGER, SW., LATTIE, E., MOHR, DC.** *Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis.* Neuropsychology, 2010, 24(5), p. 573–580.
103. **RAO, SM., LEO, GJ., HAUGHTON, VM., et al.** *Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis.* Neurology, 1989, 39(2 Pt 1), p. 161–166.

104. HOHOL, MJ., GUTTMANN, CR., ORAV, J., et al. *Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis*. Arch Neurol, 1997, 54(8), p. 1018–1025.
105. ROVARIS, M., FILIPPI, M., FALAUTANO, M., et al. *Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis*. Neurology, 1998, 50(6), p. 1601–1608.
106. SPERLING, RA., GUTTMANN, CR., HOHOL, MJ., et al. *Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: A longitudinal study*. Arch Neurol, 2001, 58(1), p. 115–121.
107. LAZERON, RH., BORINGA, JB., SCHOUTEN, M., et al. *Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis, 2005, 11(5), p. 524–531.
108. LEZAK, MD., HOWIESON, DB., LORING, DW. *Neuropsychological assessment fourth edition*. Oxford University Press, London, 2004.
109. TEKOK-KILIC, A., BENEDICT, RH., WEINSTOCK-GUTTMAN, B., 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.
110. SÁNCHEZ, MP., NIETO, A., BARROSO, J., et al. *Brain atrophy as a marker of cognitive impairment in mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis*. Eur J Neurol, 2008, 15(10), p. 1091–1099.
111. BENEDICT, RH., WEINSTOCK-GUTTMAN, B., FISHMAN, I., et al. *Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: Comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden*. Arch Neurol, 2004, 61(2), p. 226–230.
112. CALABRESE, M., ROCCA, MA., ATZORI, M., et al. *A 3-year magnetic resonance imaging study of cortical lesions in relapse-onset multiple sclerosis*. Ann Neurol, 2010, 67(3), p. 376–383.
113. SUMOWSKI, JF., WYLIE, GR., CHIARAVALLI, N., et al. *Intellectual enrichment lessens the effect of brain atrophy on learning and memory in multiple sclerosis*. Neurology, 2010, 74(24), p. 1942–1945.
114. BENEDICT, RH., CARONE, DA., BAKSHI, R. *Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis*. J. Neuroimaging, 14(3), p. 36–45.
115. SUMMERS, M., FISNIKU, L., ANDERSON, V., et al. *Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis can be predicted by imaging performed several years earlier*. Mult Scler, 2008, 14(2), p. 197–204.
116. BENEDICT, RH., BRUCE, JM., DWYER, MG., et al. *Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis*. Arch Neurol, 2006, 63(9), p. 1301–1306.
117. CALABRESE, M., AGOSTA, F., RINALDI, F., et al. *Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Arch Neurol, 2009, 66(9), p. 1144–1150.
118. HOUTCHENS, MK., BENEDICT, RHB., KILLIANY, R., et al. *Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis*. Neurology, 2007, 69, p. 1213–1223.
119. BENEDICT, RH., HULST, HE., BERGSLAND, N. *Clinical significance of atrophy and white matter mean diffusivity within the thalamus of multiple sclerosis patients*. Mult Scler, 2013, 19, p. 1478–1484.
120. HENRY, RG., SHIEH, M., OKUDA, DT., et al. *Regional grey matter atrophy in clinically isolated syndromes at presentation*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008, 79, p. 1236–1244.
121. RAMASAMY, D., BENEDICT, R., COX, J., et al. *Extent of cerebellum, subcortical and cortical atrophy in patients with MS. A case-control study*. J Neurol Sci, 2009, 282, p. 47–54.
122. ROOSEDAAL, SD., MORAAL, B., POWELS, PJ., et al. *Accumulation of cortical lesions in MS: Relation with cognitive impairment*. Mult Scler, 2009, 15(6), p. 708–714.
123. AMATO, MP., BARTOLOZZI, ML., ZIPOLI, V., et al. *Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment*. Neurology, 2004, 63(1), p. 89–93.
124. BENEDICT, RH., ZIVADINOV, R., CARONE, DA., et al. *Regional lobar atrophy predicts memory impairment in multiple sclerosis*. AJNR Am J Neuroradiol, 2005, 26(7), p. 1824–1831.
125. FILIPPI, M., TORTORELLA, C., ROVARIS, M., et al. *Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000, 68(2), p. 157–161.
126. ROVARIS, M., IANNUCCI, G., FALAUTANO, M., et al. *Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis: An exploratory study with diffusion tensor MR imaging*. J Neurol Sci, 2002, 195(2), p. 103–109.
127. DINEEN, RA., VILISAAR, J., HLINKA, J., et al. *Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis*. Brain, 2009, 132(1), p. 239–249.
128. WARLOP, NP., ACHTEN, E., FIEREMANS, E., et al. *Transverse diffusivity of cerebral parenchyma predicts visual tracking performance in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Brain Cogn, 2009, 71(3), p. 410–415.
129. FEINSTEIN, A., LAPSHIN, H., O'CONNOR, P., et al. *Sub-threshold cognitive impairment in multiple sclerosis: the association with cognitive reserve*. J Neurol, 2013, 260(9), p. 2256–2261.
130. BOBHOLZ, JA., RAO, SM., LOBECK, L., et al. *fMRI study of episodic memory in relapsing-remitting MS: Correlation with T2 lesion volume*. Neurology, 2006, 14, 67(9), p. 1640–1645.
131. CADER, S., CIFELLI, A., ABU-OMAR, Y., et al. *Reduced brain functional reserve and altered functional connectivity in patients with multiple sclerosis*. Brain, 2006, 129(2), p. 527–537.
132. FORN, C., BARROS-LOSCERTALES, A., ESCUDERO, J., et al. *Cortical reorganization during PASAT task in MS patients with preserved working memory functions*. Neuroimage, 2006, 31(2), p. 686–691.
133. BONZANO, L., PARDINI, M., MANCARDI, GL., et al. *Structural connectivity influences brain activation during PVSAT in multiple sclerosis*. Neuroimage, 2009, 44(1), p. 9–15.
134. SUMOWSKI, JF., WYLIE, GR., DELUCA, J., et al. *Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: Functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve*. Brain, 2010, 133(2), p. 362–374.

135. VAN SCHEPENDOM, J., GIELEN, J., LATON, J., et al. *Graph theoretical analysis indicates cognitive impairment in MS stems from neural disconnection*. *Neuroimage Clin*, 2014, 4, p. 403–410.
136. PLISKIN, NH., HAMER, DP., GOLDSTEIN, DS .et al. *Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b*. *Neurology*, 1996, 47(6), p. 1463–1468.
137. KAPPOS, L., FREEDMAN, MS., POLMAN, CH., et al. *Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5 year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial*. *Lancet Neurol*, 2009, 8(11), p. 987–997.
138. FISCHER, JS., PRIORE, R., JACOBS, L., et al. *Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis*. *Ann Neurol*, 2000 Dec, 48(6), p. 885–892.
139. WEINSTEIN, A., SCHWID, SIL., SCHIFFER, RB., et al. *Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer*. *Arch Neurol*, 1999, 56(3), p. 319–324.
140. GREENE, YM., TARIOT, PN., WISHART, H., et al. *A 12-week, open trial of donepezil hydrochloride in patients with multiple sclerosis and associated cognitive impairments*. *J Clin Psychopharmacol*, 2000, 20(3), p. 350–356.
141. KRUPP, LB., CHRISTODOULOU, C., MELVILLE, P., et al. *Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial*. *Neurology*, 2004, 63(9), p. 1579–1585.
142. KRUPP, LB., CHRISTODOULOU, C., MELVILLE, P., et al. *Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis*. *Neurology*, 2011, 76(17), p. 1500–1507.
143. SHAYGANNEJAD, V., JANGHORBANI, M., ASHTARI, F., et al. *Effects of rivastigmine on memory and cognition in multiple sclerosis*. *Can J Neurol Sci*, 2008, 35(4), p. 476–481.
144. GEISLER, MW., SLIWINSKI, M., COYLE, PK., et al. *The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis*. *Arch Neurol*, 1996, 53(2), p. 185–188.
145. SAILER, M., HEINZE, HJ., SCHOENFELD, MA., et al. *Amantadine influences cognitive processing in patients with multiple sclerosis*. *Pharmacopsychiatry*, 2000, 33(1), p. 28–37.
146. BENEDICT, RH., MUNSCHAUER, F., ZAREVICS, P .et al. *Effects of l-amphetamine sulfate on cognitive function in multiple sclerosis patients*. *J Neurol*, 2008, 255(6), p. 848–852.
147. MORROW, SA., KAUSHIK, T., ZAREVICS, P., et al. *The effects of L-amphetamine sulfate on cognition in MS patients: Results of a randomized controlled trial*. *J Neurol*, 2009, 256(7), p. 1095–1102.
148. JOHNSON, SK., DIAMOND, BJ., RAUSCH, S., et al. *The Effect of Ginkgo Biloba on Functional Measures in Multiple Sclerosis: A Pilot Randomized Controlled Trial*. *Explore*, 2006, 2(1), p. 19–24.
149. JØNSSON, A., KORFITZ, EM., HELTBERG, A., et al. *Effects of neuropsychological treatment in patients with multiple sclerosis*. *Acta Neurol Scand*, 1993, 88(6), p. 394–400.
150. LINCOLN, NB., DENT, A., HARDING, J., et al. *Evaluation of cognitive assessment and cognitive intervention for people with multiple sclerosis*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72(1), p. 93–98.
151. SOLARI, A., MOTTA, A., MENDOZZI, L., et al. *Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis: A randomized, double-blind controlled trial*. *J Neurol Sci*, 2004, 222(1-2), p. 99–104.
152. CHIARAVALLI, ND., DELUCA, J., MOORE, NB., et al. *Treating learning impairments improves memory performance in multiple sclerosis: a randomized clinical trial*. *Mult Scler*, 2005, 11(1), p. 58–68.
153. ERNST, A., BLANC, F., VOLTZENLOGEL, V., et al. *Autobiographical memory in multiple sclerosis patients: assessment and cognitive facilitation*. *Neuropsychol Rehabil*, 2013, 23(2), p. 161–81.
154. PLOHMANN, AM., KAPPOS, L., AMMANN, W., et al. *Computer assisted retraining of attentional impairments in patients with multiple sclerosis*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998, 64(4), p. 455–462.
155. VOGT, A., KAPPOS, L., CALABRESE, P., et al. *Working memory training in patients with multiple sclerosis - comparison of two different training schedules*. *Restor Neurol Neurosci*, 2009, 27(3), p. 225–235.
156. FINK, F., RISCHKAU, E., BUTT, M., et al. *Efficacy of an executive function intervention programme in MS: A placebo-controlled and pseudo-randomized trial*. *Mult Scler*, 2010, 16(9), p. 1148–1151.
157. FLAVIA, M., STAMPATORI, C., ZANOTTI, D., et al. *Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis*. *J Neurol Sci*, 2010, 288(1-2), p. 101–105.
158. MATTIOLI, F., STAMPATORI, C., BELLOMI, F., et al. *Neuropsychological rehabilitation in adult multiple sclerosis*. *Neurol Sci*, 2010, 31, p. 271–274.
159. SHATIL, E., METZER, A., HORVITZ, O., et al. *Home-based personalized cognitive training in MS patients: A study of adherence and cognitive performance*. *Neurorehabilitation*, 2010, 26(2), p. 143–153.
160. BEIER, M., BOMBARDIER, CH., HARTOONIAN, N., et al. *Improved Physical Fitness Correlates With Improved Cognition in Multiple Sclerosis*. *Arch Phys Med Rehabil*, 2014, doi: 10.1016/j.apmr.2014.02.017. (Epub ahead of print).
161. SANDROFF, BM., KLAREN, RE., PILUTTI, LA., et al. *Randomized controlled trial of physical activity, cognition, and walking in multiple sclerosis*. *J Neurol*, 2014, 261(2), p. 363–372.
162. LEAVITT, VM., CIRNIGLIARO, C., COHEN, A., et al. *Aerobic exercise increases hippocampal volume and improves memory in multiple sclerosis: Preliminary findings*. *Neurocase*, 2013, (Epub ahead of print).