

Kognitivní deficit u roztroušené sklerózy mozkomíšní

MUDr. Zbyšek Pavelek, doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D.

Neurologická klinika LF a FN Hradec Králové, Hradec Králové

Roztroušená skleróza je chronické zánětlivé onemocnění, které je charakterizováno infiltrací leukocytů do centrálního nervového systému, lokální destrukcí myelinových obalů nervových vláken a postupnou ztrátou oligodendrocytů a axonů. Kognitivní deficit se vyskytuje ve všech stádiích tohoto onemocnění. Typickým nálezem je postižení zpracování informací, paměti a výkonných funkcí s relativním zachováním jazykových funkcí. Je diskutován koncept NEDA-4, testování kognitivní dysfunkce a léčba.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, NEDA-4, kognitivní dysfunkce.

Cognitive impairment in multiple sclerosis

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory disease which is characterized by infiltration of leukocytes into the central nervous system. This situation leads to the destruction of myelin and to the loss of axons and oligodendrocytes. Cognitive dysfunction is present in all stages of multiple sclerosis. The impairment of information processing, memory and executive functions are typical findings. The NEDA-4 concept, testing of cognitive dysfunction and treatment are discussed.

Key words: multiple sclerosis, NEDA-4, cognitive dysfunction.

Neurol. praxi 2015; 16(6): 347–351

Úvod

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je imunopatologické onemocnění charakterizované zánětlivým postižením struktur centrálního nervového systému a neurodegenerativními změnami mozku (Krejsek, 2014). Kognitivní dysfunkce je u pacientů trpících RS poměrně častá (Bobholz et al., 2003). Pojem kognitivní lze odvodit z latinského slovesa *cognosco*, *cognescere*, což znamená poznávám (Preiss et al., 2009). Kognitivní procesy lze charakterizovat jako procesy poznávací. Pojem zahrnuje ty psychické procesy, jejichž prostřednictvím člověk poznává okolní svět i sebe sama (Hartl et al., 2000). Kognitivní domény dělíme na paměťové funkce, fatické (jazykové) funkce, pozornost a pracovní paměť, vizuo-konstruktivní schopnosti a exekutivní funkce. Kognitivní deficit pak můžeme charakterizovat jako zhoršení výkonu v jedné nebo více doménách.

Prevalence kognitivního postižení u RS se pohybuje mezi 40–70 % (Chiaravalloti et al., 2008). Přestože se těžší úroveň kognitivního postižení vyskytuje v pozdějších stádiích nemoci, tzn. u nemocných v progresivním stadiu onemocnění, je kognitivní dysfunkce prokázána ve všech podtypech onemocnění. Zahrnuje tedy i klinicky izolovaný syndrom (CIS) a časná stadia relabující-remitující formy (RR RS) (Potagas et al., 2008; Khalil et al., 2011). Reuter et al. (2011) sledovali pacienty s CIS s vysokým rizikem rozvoje do RS. V úvodu mělo 29 % pacientů poruchu kognitivních funkcí a po pěti letech byl výskyt

kognitivního poškození až 54 %. Za alarmující je považován výskyt v pediatrické populaci, kdy se kognitivní deficit vyskytuje u více než 30 % nemocných a nese si závažné důsledky do dalšího života (Ghezzi et al., 2010). Kognitivní dysfunkce významně ovlivňuje kvalitu života pacientů s RS. Omezuje fyzickou nezávislost, má vztah k možnostem pracovního uplatnění, schopnostem vykonávat běžné každodenní činnosti, dodržovat léčbu, a to včetně rehabilitace (Morrow et al., 2009; Langdon et al., 1999; Goverover et al., 2007; Rao et al., 1991).

Koncept NEDA – No Evidence of Disease Activity

V 90. letech 20. století, kdy se objevovaly první preparáty patřící do skupiny DMD (disease modifying drugs), bylo primárním cílem léčby RS snížení počtu relapsů a zmírnění progresse onemocnění. V současné době je tento cíl v kontextu vývoje nových a vysoce účinných léků nedostatečný. Proto byl vyvinut koncept NEDA, který se týká více parametrů aktivity onemocnění. Je definován nepřítomností relapsu onemocnění, stabilní hodnotou tíže postižení ve škále EDSS (expanded disability status scale) a chybějící MR aktivitou (bez nových či zvětšených T2 hyperintenzních lézí nebo nových gadolinium enhancujících lézí). V datech prezentovaných klinickými studiemi tato kritéria splňovala přibližně třetina pacientů léčených alemtuzumabem, fingolimodem nebo natalizumabem (Cohen et al., 2012; Kappos et al., 2010; Havrdová et al., 2009).

Gold et al. (2012) prezentovali kritéria vycházející z konceptu NEDA u pacientů s RR RS ve vztahu ke klinické praxi.

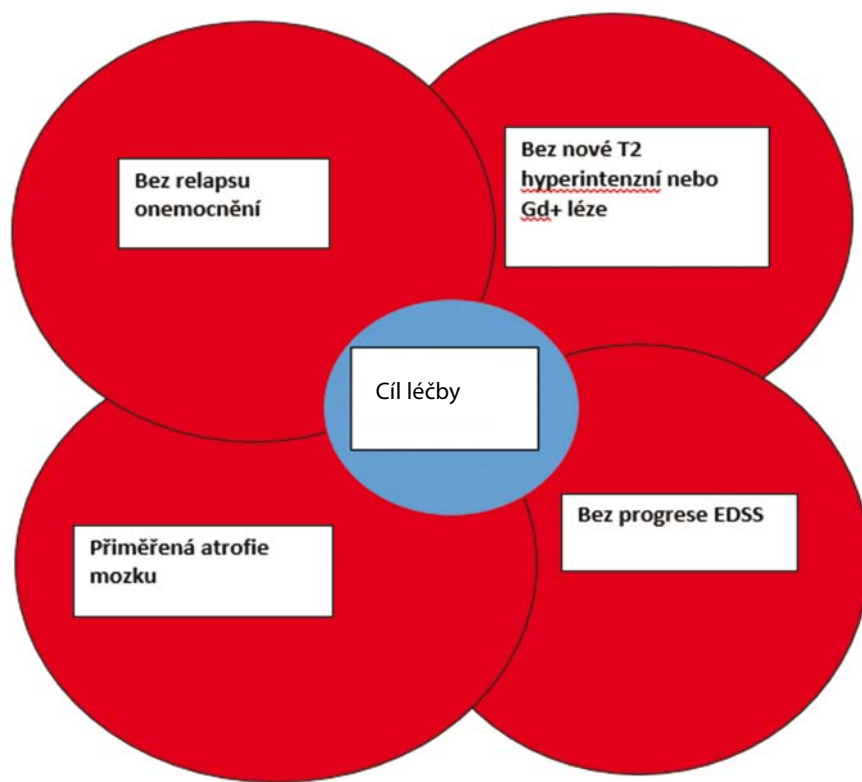
Relaps onemocnění

Přítomnost jednoho nebo více z níže uvedených událostí během DMD léčby může vést ke změně terapie:

- ≥1 relapsů s inkompletní remisí
- ≥1 závažný relaps s nutností eskalace akutní terapie (např. plazmaferéza)
- ≥2 klinické objektivizované relapsy bez rezidua v průběhu jednoho roku
(vždy, pokud je to možné, tak s přítomností korespondující léze zjištěné magnetickou rezonancí)

Studie, které se zabývaly přirozeným vývojem onemocnění, konstatovaly, že přítomnost relapsu během prvních dvou let nemoci a doba mezi prvním a druhým relapsem predikují vývoj disability a dosažení EDSS 6,0 (Scalfari et al., 2010; Weinshenker et al., 1989). Tremlett et al. (2009) publikovali práci, ve které popsali skutečnost, že relaps v prvních pěti letech nemoci je prediktivní k rozvoji disability ve vztahu k následné sekundární progresi. Přínos relapsu je v jeho všeobecné známosti a snadné kvantifikaci. Za jeho nevhodu je považováno obtížné posouzení pouze subjektivních příznaků (např. senzitivní symptomatika), resp. zhodnocení, zda jsou subjektivní příznaky skutečným relapsem. Na základě těchto publikovaných studií by se dalo předpokládat,

Obrázek 1. NEDA-4



že význam pro rozvoj sekundární progresy mají pouze relapsy v časném stadiu onemocnění. Nicméně přibližně u poloviny relapsů nedojde k plné úpravě zdravotního stavu pacienta a tato aktivita může hrát určitou roli v rozvoji disability (Hirst et al., 2008).

Progrese disability

Progrese disability je značně individuální u každého pacienta, i mírné zhoršení nálezu může ovlivnit pracovní schopnost a kvalitu života. Leray et al. (2010) publikovali práci, ve které konstatovali u pacientů s RS značný časový rozdíl v dosažení EDSS 3, ale poměrně uniformní progresi disability k EDSS 6 v průběhu 5 let. Nejen z tohoto důvodu je zcela racionální časné zahájení léčby po stanovení definitivní dg. RS.

EDSS

Stupnice EDSS hodnotí tíži funkčního postižení v rozmezí od 0 do 10 (Kurtzke, 1983). Její hlavní nevýhoda spočívá ve variabilitě hodnocení různými hodnotiteli a navíc určitá změna má v různých částech stupnice odlišný význam. Hodnota EDSS by měla být co nejdéle doba nižší než 3. Únava včetně kognitivních parametrů nejsou dostatečně zohledněny v EDSS škále.

Parametry magnetické rezonance (MR)

Vzhledem ke schopnosti detekovat léze mozku a míchy může být MR v současné době

považována za nejlepší zástupný parametr. MR je důležitá nejen pro diagnostiku onemocnění, ale i ke sledování průběhu nemoci a hodnocení efektu terapie. Přesto by rozhodnutí o změně léčby nemělo být stanoveno pouze na základě nálezu na MR. Nicméně detekce nové či zvětšené T2 hyperintenzní léze nebo gadolinium enhancující léze slouží jako významné pomocné kritérium. Rio et al. (2008) publikovali práci, ve které zmínili vyšší riziko selhání léčby interferonem beta, pokud pacient vyvine více než 2 aktivní léze v průběhu prvního roku terapie (nové nebo zvětšené T2 léze a nové gadolinium enhancující léze). Nálezy na MR mají významný vztah ke kognitivní dysfunkci. Při korelaci s kognitivním deficitem má celkový objem lézí nízkou úroveň. Lépe koreluje atrofie, především šířka 3. komory, šíře postranní komory v oblasti nucleus caudatus a bifrontální vzdálenost (Grassiot et al., 2009). Pomocí zobrazovacích metod a neuropsychologických testů byla zjištěna souvislost mezi lokalizací demyelinizačních ložisek ve frontálním laloku a postižením kognitivních funkcí, podobně jako postižení corpus callosum a snížené rychlosti zpracování informací.

NEDA-4

NEDA-4 představuje unikátní koncept pomáhající specialistům vyvinout vysoce efektivní léčebnou strategii pro pacienty léčené s RS,

který vedle původních parametrů posuzuje také stupeň mozkové atrofie. Představuje pacienty, kteří 1. neměli žádný potvrzený relaps onemocnění, 2. jsou bez progresy v EDSS, 3. neobjevují se nové T2 hyperintenzní léze nebo gadolinium enhancující léze při provedení MR mozku (obrázek 1) a 4. atrofie mozku není větší než 0,4% za rok. Lékaři tak mají k dispozici komplexní obraz o průběhu pacientovy nemoci, a to včetně odpovědi na léčbu, která je klíčová k nalezení optimální terapie ke zpomalení krátkodobé i dlouhodobé progresy onemocnění. Toto je nezbytné zejména pro nemocné s vysoce aktivní RS, kteří jsou ve větším riziku relapsu a progresy disability.

Testování kognitivního postižení

Pro klinické a výzkumné účely byly vyvinuty dvě sady kognitivních testů. Jedná se o BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests) a MACFIMS (Minimal Assessment of Cognitive Function in MS). Obě dvě sady mají dobré psychometrické vlastnosti a jsou sestaveny tak, aby nebyly zkreslovány ostatními příznaky RS. MACFIMS je mezinárodně uznávaný nástroj pro výzkum i praxi, který je v České republice validizován. Skládá se z těchto dílčích testů:

- COWAT (Controlled Oral Word Association Test): fonemické vyjadřování (fluence)
- JLO (Judgment of Line Orientation): zrakově-prostorové schopnosti
- CVLT-II (California Verbal Learning Test): sluchová a verbální epizodická paměť
- BVMT-R (Brief Visuospatial Memory Test-Revised): zraková a prostorová epizodická paměť
- PASAT-3 (Paced Auditory Serial Addition Test) a SDMT (Symbol Digit Modalities Test): rychlost zpracovávání informací a pracovní paměť
- D-KEFS (Delis-Kaplan Executive Function System): exekutivní funkce

Za kognitivní deficit se považuje abnormální výsledek ve dvou nebo více subtestech (Benedict et al., 2002). U pacientů s RS jsou nejčastěji pozorovány poruchy učení, pozornosti, zpracování informací a paměti (Bagert, Camplair et Bourdette, 2002). Narušeno je uchovávání nových informací a výbavnost. Více je postižena pracovní, sémantická a epizodická paměť. Procedurální paměť bývá zachována. Zasaženy jsou exekutivní funkce. Myšlení je často zpomalené, může se objevit zhoršení slovní fluence. Na kognitivní dysfunkci je potřeba myslet, pokud pacient nedodrжуje termíny kontroly v ambulanci, nedodrжуje doporučení, není schopen podat

validní anamnestická data, má „nevysvětlitelné“ obtíže v zaměstnání nebo pokud sám či rodina hovoří o problémech s pamětí.

Kognitivní rezerva

Je známo, že úroveň inteligence a stupeň vzdělání se odráží v neuropsychologických testech. Vyšší vzdělání a IQ mohou omezit negativní vliv mozkového poškození. Tento protektivní fenomén je definován jako kognitivní rezerva. Kognitivní rezerva zmenšuje vliv atrofie mozku na kognitivní funkce (Summowski et al., 2009). Pacienti s RS s vyšší kognitivní rezervou mají nižší úroveň disability a vyšší úroveň fyzického a mentálního zdraví. Ztráta kognitivní rezervy může být spojena s propuknutím progresivní onemocnění (Schwartz et al., 2013).

Léčba kognitivní dysfunkce

Základem léčby kognitivní dysfunkce je včasná prevence, tzn. časná diagnostika onemocnění s využitím moderních diagnostických kritérií dle McDonalda (Polman et al., 2011). Účinná imunomodulační terapie interferonem beta 1-a a interferonem beta 1-b má prokázáný mírný efekt (Kappos et al., 2009; Fischer et al., 2000). Weinstein et al. (1999) neprokázali zlepšení kognitivních funkcí při užívání glatiramer acetátu, experimentálně však byl prokázán jeho efekt v „ochraně“ kognitivních funkcí (LoPresti, 2015). Natalizumab snižuje progresi kognitivního deficitu. Při použití testu PASAT-3 snižoval riziko zhoršení kognitivních funkcí o 43 % oproti placebo (Weinstock-Guttman et al., 2012). Příznivý vliv na ovlivnění kognitivní poruchy mají i perorální preparáty dimethyl-fumarát, fingolimod a teriflunomid. Léčba fingolimodem zlepšuje signifikantně výsledky v PASAT-3 oproti interferonu beta 1-a (TRANSFORMS) a placebo (FREEDOMS II), ale ne ve FREEDOMS (Giovannoni et al., 2014; Cohen et al., 2010; Kappos et al., 2010). Teriflunomid signifikantně zlepšuje výsledky v PASAT-3 oproti placebo (Miller et al., 2011). Zlepšení PASAT parametrů od začátku léčby během 2 let vykazuje i alemtuzumab (Cohen et al., 2012). Pozitivní efekt může mít kognitivum donepezil (Krupp et al., 2011). Naopak účinnost memantinu nebyla potvrzena (Lovera et al., 2009; Villoslada et al., 2008). Důkazy o přínosu kognitivní rehabilitace jsou bohužel nejednoznačné. Přesto se objevují práce, které prokázaly pozitivní efekt tělesného cvičení a počítačového kognitivního tréninku (Beier et al., 2014; Vogt et al., 2009). Důležité jsou nefarmakologické postupy. V této oblasti by s pacientem a rodinou měli spolupracovat psycholog, pracovní terapeut, ev. sociální pracovník.

Závěr

Kognitivní poruchy jsou u pacientů s RS časté. Negativně ovlivňují kvalitu života a pracovní uplatnění. Vyskytují se ve všech stádiích nemoci. Typickým projevem je zpomalené zpracování informací a zhoršení paměti. Přestože je přirozený průběh kognitivního postižení u RS relativně dobře znám, možnosti léčby jsou nadále omezené.

Literatura

1. Bagert B, Camplair P, Bourdette D. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Natural history, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2002; 16: 445–455.
2. 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; 95(7): 1328–1334.
3. Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J, Chelune GJ, Fisk JD, Langdon DW, Caruso L, Foley F, LaRocca NG, Vowels L, Weinstein A, DeLuca J, Rao SM, Munschauer F. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol*. 2002; 16(3): 381–397.
4. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol*. 2003; 16(3): 283–288.
5. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362(5): 402–415.
6. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Fisher E, Brinar VV, Giovannoni G, Stojanovic M, Ertik BI, Lake SL, Margolin DH, Panzara MA, Compston DA; CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 380(9856): 1819–1828.
7. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Grafman JH, Lezak MD, O'Reilly Hovey KM, Perkins KK, Barilla-Clark D, Schacter M, Shucard DW, Davidson AL, Wende KE, Bourdette DN, Kooijmans-Coutinho MF. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group*. *Ann Neurol*. 2000; 48(6): 885–892.
8. Giovannoni G, Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Kurlakusuriya NC, Yang M, Sarda SP. Delayed-Release Dimethyl Fumarate and Disability Assessed by the Multiple Sclerosis Functional Composite: Integrated Analysis of DEFINE and CONFIRM. Boston, MA, USA, 10–13, September 2014; P057.
9. Ghezzi A, Goretto B, Portaccio E, Roscio M, Amato MP. Cognitive impairment in pediatric multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2010; 31(Suppl 2): S215–218.
10. Gold R, Hartung H, Stangel M, Wiendl H, Zipp F, Expertemmeetings T. Therapeutic goals of baseline and escalation therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Akt Neurol*. 2012; 39: 342–350.
11. Goverover Y, Genova HM, Hillary FG, DeLuca J. The relationship between neuropsychological measures and the Timed Instrumental Activities of Daily Living task in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007; 13(5): 636–644.
12. Grassiot B, Desgranges B, Eustace F, Defer G. Quantification and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis: a review. *J Neurol*. 2009; 256: 1397–1412.
13. Hartl P, Hartlová H. Psychologický slovník. Praha: Portál, 2000: 776.

14. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, O'Connor PW, Giovannoni G, Phillips JT, Lublin FD, Pace A, Kim R, Hyde R. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009; 8(3): 254–260.
15. Hirst C, Ingram G, Pearson O, Pickersgill T, Scolding N, Robertson N. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2008; 255: 280–287.
16. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008; 7(12): 1139–1151.
17. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Radü EW, Metz G, Bauer L, Lanius V, Sandbrink R, Pohl C; BENEFIT Study Group. 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.
18. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362(5): 387–401.
19. Khalil M, Enzinger C, Langkammer C, Petrovic K, Loitfelder M, Tscherner M, Jehna M, Bachmaier G, Wallner-Blazek M, Roppele S, Schmidt R, Fuchs S, Fazekas F. Cognitive impairment in relation to MRI metrics in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2011; 17(2): 173–180.
20. Krejssek J. Novinky v patogenetice roztroušené sklerózy. Co je skryto za disability pacientů s RS. *Remedia*. 2014; S2–4.
21. 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): 1500–1507.
22. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33(11): 1444–1452.
23. Langdon DW, Thompson AJ. Multiple sclerosis: a preliminary study of selected variables affecting rehabilitation outcome. *Mult Scler*. 1999; 5(2): 94–100.
24. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, Edan G. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 2010; 133: 1900–1913.
25. LoPresti P. Glatiramer acetate guards against rapid memory decline during relapsing-remitting experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurochem Res*. 2015; 40(3): 473–479.
26. Lovera JF, Frohman E, Brown T, Bandari D, Whitman R, Wild K, Bourdette D. randomized double-blind placebo controlled trial of memantine 10mg twice a day for three months as a treatment for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2009; March 17(Suppl 4): 112–113.
27. Miller A, O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Truffinet P, Wang L, Freedman MS, for the Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group, Amsterdam, the Netherlands, 19–22, October, 2011; P438.
28. Morrow SA, Weinstock-Guttman B, Munschauer FE, Hojnacki D, Benedict RH. Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: cross-sectional and longitudinal analysis. *Mult Scler*. 2009; 15(8): 998–1005.
29. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdová E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011; 69: 292–302.
30. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C, Vassilopoulos D. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci*. 2008; 267(1–2): 100–106.

31. Preiss M., Křivohlavý J. Trénování paměti a poznávacích schopností. Praha: Grada Publishing, a.s., 2009: 208. ISBN 978-80-247-2738-7.
32. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991; 41(5): 685–691.
33. Reuter F, Zaaraoui W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I, Confort-Gouny S, Cozzzone PJ, Ranjeva JP, Pelletier J, Audoin B. Cognitive impairment at the onset of multiple sclerosis: relationship to lesion location. *Mult Scler*. 2011; 17(6): 755–758.
34. Río J, Rovira A, Tintoré M, Huerga E, Nos C, Tellez N, Tur C, Comabella M, Montalban X. Relationship between MRI lesion activity and response to IFN-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2008; 14(4): 479–484.
35. Scafari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice G, Muraro P, Daumer M, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010; 133: 1914–1929.
36. Schwartz CE, Snook E, Quaranto B, Benedict RH, Vollmer T. Cognitive reserve and patient-reported outcomes in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013; 19(1): 87–105.
37. Sumowski JF, Chiaravalloti N, Wylie G, Deluca J. Cognitive reserve moderates the negative effect of brain atrophy on cognitive efficiency in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009; 15(4): 606–612.
38. Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, Rieckmann P, Zhao Y. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology*. 2009; 73: 1616–1623.
39. Villoslada P, Arrondo G, Sepulcre J, Artieda J. Memantine induces reversible neurologic impairment in patients with MS. *Neurology* 2008 Dec 17 (Epub).
40. Vogt A, Kappos L, Calabrese P, Stöcklin M, Gschwind L, Opwis K, Penner IK. Working memory training in patients with multiple sclerosis – comparison of two different training schedules. *Restor Neurol Neurosci*. 2009; 27(3): 225–235.
41. Weinshenker B, Bass B, Rice G, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain*. 1989; 112(Pt 6): 1419–1428.
42. Weinstein A, Schwid SR, Schiffer RB, McDermott MP, Giang DW, Goodman AD. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Arch Neurol*. 1999; 56(3): 319–324.
43. Weinstock-Guttman B, Galetta SL, Giovannoni G, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, O'Connor PW, Phillips JT, Polman C, Stuart WH, Lynn F, Hotermans C. Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. *J Neurol*. 2012; 259(5): 898–905.

Článek doručen redakci: 1. 7. 2015

Článek přijat k publikaci: 11. 9. 2015

MUDr. Zbyšek Pavelek

Neurologická klinika

LF UK a FN v Hradci Králové

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

zbysekpavelek@email.cz

