

Postižení kognitivních funkcí v časných fázích roztroušené sklerózy

Cognitive Impairment in Early Stages of Multiple Sclerosis

Souhrn

Roztroušená skleróza (RS) je chronické onemocnění, jež postihuje mozek a míchu, a projevuje se převážně motorickým postižením. Ačkoli nedávné studie naznačují, že postižení kognitivních funkcí je přítomno až u 65 % pacientů s RS, a to dokonce již ve stadiu klinicky izolovaného syndromu (CIS). Zhoršuje jejich kvalitu života, přesto je problematika kognitivního deficitu u těchto pacientů v běžné klinické praxi často opomíjena. Cílem tohoto přehledného článku je shrnout dosavadní výsledky studií, jež se zabývají problematikou kognitivního deficitu u pacientů s RS, především zaměřené na časná stadia onemocnění včetně pacientů po prvním příznaku (CIS), kteří jsou ve velkém riziku rozvoje klinicky jisté RS (CDMS). Je zde zdůrazněn vztah kognitivních funkcí k jejich strukturálním korelátům. Dále se zmiňujeme o nejčastěji používaných bateriích neuropsychologických testů a o farmakologických a nefarmakologických přístupech v léčbě kognitivních poruch u pacientů s RS. Závěr je věnován problematice únavy, deprese a kvality života.

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease affecting brain and spinal cord and leading primarily to motor disability. Cognitive deficit in patients with MS are often neglected in routine clinical practise despite its significant impact on patients' quality of life. Recent studies have suggested that cognitive impairment is present in almost 65% of patients with MS even at the earliest stages of the disease – in patients with clinically isolated syndrome (CIS). The goal of this review was to summarize results of previous studies focused on cognitive deficit in patients with MS. We put particular emphasis on early stages of the disease including patients after the first clinical manifestation of the disease (CIS), who are likely to develop clinically definite multiple sclerosis (CDMS). We further describe the relationship between cognitive functions and structural changes on magnetic resonance imaging (MRI). We also mention the most commonly used neuropsychological batteries and pharmacological and non-pharmacological treatments of cognitive deficits in patients with MS. The final part of the review focuses on fatigue, depression and quality of life.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

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.

E. Hynčicová¹, E. Meluzínová¹, M. Vyhnálek^{1,3}, J. Libertínová¹, I. Kovářová², T. Nikolaj^{1,2}, J. Hort^{1,3}, J. Laczó^{1,3}

¹ Neurologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

² Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

³ ICRC, FN u sv. Anny v Brně



MUDr. Eva Meluzínová

**Neurologická klinika
2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84**

150 06 Praha 5

e-mail:

eva.meluzinova@fnmotol.cz

Přijato k recenzi: 29. 4. 2013

Přijato do tisku: 9. 8. 2013

Klíčová slova

roztroušená skleróza – klinicky izolovaný syndrom – kognitivní deficit – neuropsychologické testy – magnetická rezonance

Key words

multiple sclerosis – clinically isolated syndrome – cognitive deficit – neuropsychological tests – magnetic resonance imaging

Grant IGA NT/12385-5, grant IGA NR/9445-3, GAČR 309/05/0693, projekt FNUSA-ICRC (no. CZ.1.05/1.1.00/02.0123) z Evropského fondu regionálního rozvoje.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické onemocnění centrálního nervového systému s prevalencí 80–170/100 000 a incidencí mezi 6 a 11/100 000 v ČR. Dochází při něm kombinací autoimunitně navozeného zánětu a neurodegenerativního procesu k destrukci myelinu a zániku axonů. Typický nálezn na magnetické rezonanci (MR) mozku je přítomnost lézí, které nejčastěji nacházíme v oblasti bílé hmoty v blízkosti komor, mozečku, mozkového kmene, bazálních ganglií a míchy. V zánětlivém ložisku dochází nejen k destrukci myelinu, ale současně k axonální lézi, a to již v časných fázích choroby. Ztráta myelinu a zejména nevratné poškození axonů vede k atrofii CNS, jejíž klinickým korelátorem je postupující invalidizace pacienta. Vzhledem k tomu, že RS je primárně onemocnění motorické, nebyla dříve věnována velká pozornost hodnocení kognitivního postižení. Původní studie popisovaly kognitivní deficit jen u 3 % pacientů s RS [1], ale se zvyšujícím se zájmem o kognitivní problematiku a s častějším používáním nových senzitivních testů se ukazuje, že prevalence kognitivního deficitu je výrazně vyšší. Nedávné studie udávají prevalenci 43–72 % [2]. Kognitivní postižení bylo prokázáno u všech forem klinicky jisté RS (CDMS) – u relaps-remitentní (RR-RS), primárně (PP-RS) a sekundárně (SP-RS) progresivních forem. Nedávné výzkumy dále prokazují kognitivní deficit již u pacientů po prvním klinickém příznaku (CIS). Ti mají vysokou pravděpodobnost dalšího rozvoje CDMS.

Cílem tohoto přehledného článku je shrnutí dosavadních poznatků o kognitivním postižení u pacientů s RS. Speciálně se zde zaměřujeme na problematiku kognitivního postižení u pacientů s CIS a na strukturální koreláty kognitivního deficitu.

Kognitivní postižení

Nedávné studie prokázaly, že u pacientů s RS je postiženo více kognitivních domén, než se doposud předpokládalo [3]. Ukazuje se, že jsou v různé míře postiženy všechny kognitivní funkce, které zahrnují paměť, pozornost, exekutivní funkce, vizuospaciální funkce a funkce řečové [3,4]. Trendem posledních let je stanovení přítomnosti kognitivního deficitu již u pacientů s CIS [5] a v raných stádiích RS. Navíc se ukazuje, že existuje vztah mezi

kognitivním deficitem a rychlostí konverze do (CDMS) [60]. V následujících odstavcích se budeme podrobněji věnovat jednotlivým kognitivním funkcím.

Pozornost, pracovní paměť a „rychlost zpracování informací“

Poruchy v oblasti pozornosti, rychlosti zpracování informací a krátkodobé paměti (též paměť pracovní) spolu úzce souvisejí a patří mezi nejčastěji postižené u pacientů s RS [6], a to již v nejčasnějších stádiích onemocnění [7]. Nedávné studie dokonce naznačují, že testy zaměřené na tuto doménu mohou být používány k predikci dlouhodobého kognitivního vývoje u pacientů s RS [2]. Poruchy pozornosti jsou pozorovány u 12–25 % pacientů s RS a bývají více vyjádřeny u pacientů se sekundárně progresivní formou RS [8]. Rychlost zpracování informací je také zpomalena u pacientů s RS ve srovnání s kontrolami [9] a dle některých autorů [10–13] se jedná o nejběžnější a nejvíce vyjádřený kognitivní deficit. U pacientů s RS dále nacházíme i deficit v oblasti pracovní paměti [14]. U pacientů s CIS dominuje postižení pozornosti a rychlosti zpracování informací [15].

Exekutivní funkce

S pozorností, pracovní pamětí a rychlostí zpracování informací úzce souvisejí exekutivní funkce [2], které vyjadřují schopnost a dovednost plánovat, rozhodovat se a řešit problémy. Jejich postižení je přítomno asi u 17 % pacientů [16] s RS, a jejich výskyt je tudíž ve srovnání s poškozením paměti [2] a zpracováním informací [17] méně častý. Bylo prokázáno, že pacienti s RS v testech zaměřených na exekutivní funkce dosahují horších výsledků než kontrolní skupina, i když vyloučíme vliv jejich motorického postižení. U pacientů s CIS jsou exekutivní funkce na rozdíl od pacientů s RR-RS relativně ušetřeny [18]. Výsledky testů exekutivních funkcí mohou být také do značné míry ovlivněny depresí [19–21], což by mělo být vždy bráno v úvahu při hodnocení výsledků testů.

Paměť

Mírné poškození paměti [14] se často vyskytuje již v časných stádiích [22] nemoci, u pacientů s CIS však zatím prokázáno nebylo [15]. U pacientů s RS se jedná o jeden

z nejčastěji pacienty subjektivně zmiňovaných kognitivních deficitů s frekvencí udávanou mezi 40 a 60 % [23]. Přesto ale podle některých prací nemusí paměť patřit mezi nejvíce postižené domény [24]. Zatímco paměť pro úkony a motorické dovednosti (paměť procedurální) zůstává u pacientů s RS dlouho ušetřena [25], paměť pro události a fakta (deklarativní paměť) je postižena již v časnějších stádiích [26], především v oblasti učení [26] a oddáleného volného vybavení a rozpoznávání slov [15]. U pacientů s RS je zraková paměť (neverbální) postižena více [1] než paměť na slova (verbální), která je výrazněji poškozena u pacientů s delším trváním nemoci a vyšším motorickým postižením na škále Expanded Disability Status Scale (EDSS).

Zrakově-prostorové funkce

Zrakově-prostorové schopnosti byly doposud spíše na okraji zájmu a nebyly považovány za příliš časté [17]. Nedávné studie však naznačují, že až 19 % pacientů s RS má horší výsledky v testech zaměřených na zrakově-prostorové funkce ve srovnání s kontrolami. Nicméně závěry studií však nejsou zcela konzistentní [27], jelikož některé studie naznačují, že zrakově-prostorové funkce nemusí být u pacientů s RS postiženy [28,29]. Nicméně se ukazuje, že tíže zrakově-prostorového postižení se zhoršuje s délkou trvání nemoci [30] a vyšší EDSS [1]. U pacientů s CIS nebyly zrakově-prostorové funkce dosud příliš podrobně zkoumány, ojedinělé studie však jejich možné postižení u této skupiny pacientů neprokazují [31].

Fatické funkce

Vzhledem k tomu, že expresivní afázie je u pacientů s RS vzácná, je výskyt poškození plynulosti řeči (verbální fluence) spíše důsledkem postižení exekutivních funkcí. Bylo prokázáno, že pacienti s RS mohou mít v porovnání se zdravými kontrolami značné rozdíly jak ve schopnosti užívat správné tvary slov (fonemická fluence), tak ve schopnosti nalézt slova správného významu (sémantická fluence) [32]. Pacienti s PP-RS a SP-RS formou onemocnění s vyšším skóre v EDSS (ve srovnání s RR-RS) mají větší deficit v testech sémantické fluence [33]. U pacientů s CIS je dokonce sémantická verbální fluence považována za jednu z nejčastěji postižených domén [15].

Testové baterie pro hodnocení kognitivních funkcí a jejich specifika

Ke zhodnocení kognitivního deficitu se u pacientů s RS a CIS se používá několik testových baterií. Nejznámějšími z nich jsou Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS), dalším příkladem používané testové baterie může být Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N). MACFIMS se skládá ze sedmi testů, které vyšetřují všechny kognitivní domény (tab. 1). Jeho administrace přísluší neuropsychologovi a vyšetření tímto testem trvá přibližně 90 min. BICAMS je zkrácená verze MACFIMS a zahrnuje tři testy (tab. 2). Provedení trvá zhruba jen 15 min, může ho zadávat i vyškolený personál, a je proto v každodenní praxi zatím nejvhodnější sadou testů, která se používá častěji v menších centrech, k rychlému zhodnocení kognitivního postižení u pacientů s RS. Na základě doporučení konsorcia center pro roztroušenou sklerózu je vhodné zavedení BICAMS do rutinní praxe a tato baterie je také validizována k použití v českém jazyce [34].

Vzhledem k častému motorickému poškození se u pacientů s RS používají takové neuropsychologické testy, které se provádí v ústní verzi. Dalším faktorem, jež je nutné zohlednit, je nízký věk některých pacientů. Musí se proto používat takové testy, které budou dostatečně senzitivní.

V neurologické ordinaci je nejrozšířenější skrínigový test na kognitivní poruchy Mini Mental State Examination (MMSE) [35] test, který je však pro skrínig kognice u pacientů s RS nevhodný. Nevyšetřuje totiž exekutivní funkce a obsahuje příliš jednoduchý test na paměť [36]. Vhodnější skrínigovou metodou by mohly být testy Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [37] nebo do češtiny přeložený Adenbrookský kognitivní test (Adenbrooke's Cognitive Examination – ACE) [38].

Strukturální koreláty

Porucha kognitivních funkcí souvisí s přítomností a množstvím demyelinizačních lézí a postižení jednotlivých domén odpovídají léze konkrétních mozkových struktur. K poškození paměti mají vztah zejména demyelinizační léze v ob-

Tab. 1. Testová baterie Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS).

MACFIMS	
Název neuropsychologického testu	Testovaná doména
Symbol Digit Modalities Test	pozornost, rychlost zpracování informací
California Verbal Learning Test II	verbální učení
Brief Visuospatial Memory Test-Revised	prostorové učení
Paced Auditory Serial Addition Test	pozornost, rychlost zpracování informací
California Sorting Test	konceptuální uvažování
Judgment of Line Orientation Test	vizuoprostorové schopnosti
Controlled Oral Word Association Test	verbální fluence

Tab. 2. Testová baterie Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS).

BICAMS	
Název neuropsychologického testu	Testovaná doména
Symbol Digit Modalities Test	pozornost, rychlost zpracování informací
California Verbal Learning Test II (bez oddáleného vybavení a rekognice)	verbální učení
Brief Visuospatial Memory Test-Revised (bez oddáleného vybavení a rekognice)	prostorové učení

lasti frontálního a mediálního temporálního laloku [39,40]. Verbální učení souvisí s lézemi v Brocově oblasti, v pravém frontálním laloku a ve spleniu [41]. Nebyly nalezeny léze konkrétních mozkových struktur odpovídajících postižení pozornosti. Vztah postižení frontálního laloku a poškození exekutivních funkcí nebyl dosud zobrazovacími studii u pacientů s RS prokázán.

Další nezávislý faktor, který vypovídá o kognitivních schopnostech ještě lépe než výskyt demyelinizačních lézí, je mozková atrofie (jak šedé, tak i bílé hmoty) [42–44]. Mnoho studií prokázalo těsný vztah mezi poškozením šedé hmoty a kognitivním postižením u RS [40,45]. Ukazuje se, že korová atrofie, zejména ve frontální a temporální oblasti, souvisí s poškozením verbální [40,46], vizuální a pracovní paměti [38], verbální fluence [45], pozornosti [45] a rychlostí zpracování informací [40]. Také atrofie subkortikální šedé hmoty, především atrofie thalamu, je spojena s deteriorací kognitivních funkcí [47]. Velmi recentní studie naznačují, že jednou z nejčasněji postižených struktur je corpus callosum [48],

jehož atrofie je spjata zvláště s postižením neverbální (vizuospeciální) paměti [49]. Ukazuje se že právě atrofie corpus callosum [50,51] dokáže u pacientů s CIS předpovědět rychlost progresu onemocnění a reflektovat účinnost léčby.

Deprese

U 50–60 % pacientů s RS se vyskytují emoční změny a změny nálady [52,53], především pak deprese. Je proto vhodné v rámci vyšetření kognitivních funkcí vyšetřovat také depresi pomocí cílených dotazníků (např. Zungova a Beckova sebeposuzovací stupnice deprese). Deprese totiž může mít značný vliv na kognitivní funkce, a to zejména na exekutivní funkce, kapacitu kognitivních procesů a pracovní paměť [26]. Ukazuje se, že deprese se vyskytuje ve zvýšené míře již u pacientů s CIS [54]. Deprese je u pacientů s RS častější než v porovnání s běžnou populací a riziko sebevraždy u pacientů s RS je třikrát až sedmkrát vyšší. Potíže spojené s nespavostí, poruchou paměti a koncentrace mohou být v souvislosti buď s depresí, nebo se základním onemocněním [52]. Je pravděpodobné, že má vztah

k efektu léčby i k únavě. K její akcentaci může přispívat i medikace – často interferon beta (IFN β), ale také kortikoterapie.

Deprese je častější u pacientů s velkým počtem lézí temporálně [2] a dále u pacientů s těžkou atrofií v bílé hmotě parietálního a frontálního laloku vzhledem k poškození limbických funkcí.

Únava

Únava je jednou z nejčastějších obtíží u pacientů s RS [55]. Je pravděpodobné, že existuje vztah mezi únavou, kterou pacient udává, a objektivním výkonem v testech, což bylo podpořeno nedávnými studiemi. Ty ukazují, že únava souvisí s kognitivním deficitem [14]. Dále se předpokládá, že existuje i obrácený vztah, kdy kognitivní deficit může způsobovat zvýšenou únavu vycházející z potřeby více se snažit (což může pacienta vyčerpávat). Doporučuje se, aby časově náročné neuropsychologické testy a dále testy, u kterých se hodnotí čas, nebyly používány příliš často.

Kvalita života

Kognitivní postižení u pacientů s RS má také přímý vliv na kvalitu života. Pacienti s RS a kognitivním postižením mají vyšší riziko ztráty zaměstnání [56]. Horší výkon v neuropsychologických testech rovněž přímo souvisí se schopností řídit motorová vozidla a např. postižení v testech vizuospeciální paměti dokáže předpovědět zvýšené riziko automobilové nehody [57]. Kombinace motorického deficitu a lehkého kognitivního deficitu může ovlivnit celkové schopnosti pacientů více než postižení pouze v jedné z těchto oblastí.

Léčba poruchy kognitivních funkcí u RS

V principu je třeba stanovit co nejrychleji správnou diagnózu a včasnou účinnou terapii léky první nebo druhé volby zaměřit axonální ztrátě a rozvoji atrofie, a tím předejít i vzniku kognitivního deficitu. O symptomatické terapii není příliš mnoho dat. Byl prokázán efekt i.v. fyzostigminu a lecitinu na paměť [58], což však nemá praktické využití. Ginkgo biloba nemělo efekt na zlepšení kognitivních funkcí, mělo jen mírný efekt na zmírnění únavy [59].

Shrnutí

Kognitivní postižení je u pacientů s RS velmi časté. Prokázána porucha kognice

může predikovat další průběh onemocnění např. u pacientů s CIS. Jelikož progresse kognitivního deficitu souvisí s rychlostí progresse onemocnění, je velmi důležité diagnostikovat kognitivní deficit v co nejčasnějším stadiu. Mezi nejvíce používané baterie pro hodnocení kognitivního postižení u pacientů s RS patří neuropsychologická baterie MACFIMS, jehož administrace trvá přibližně 90 min. Vzhledem ke své časové náročnosti se začíná stále více používat baterie BICAMS, jejíž administrace nepřesahuje 15 min, a proto je vhodnější pro rutinní klinické vyšetření. Kognitivní deficit se vyskytuje až u 26–53 % pacientů s CIS a u 65 % pacientů s RS. V různé míře jsou postiženi všechny kognitivní domény, především pozornost, dlouhodobá a pracovní paměť a rychlost zpracování informací. Ke kognitivnímu postižení dochází nejen v důsledku přítomnosti demyelinizačních lézí, ale také pro atrofií bílé a šedé hmoty mozku a především atrofií corpus callosum, která může predikovat přechod pacientů s CIS do CDMS. Kromě kognitivního deficitu jsou častými příznaky u pacientů s RS únava a deprese, které přispívají ke zhoršení kvality života. Specifická léčba kognitivního deficitu u pacientů s RS a CIS zatím neexistuje.

Literatura

- Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH. Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J Neurol* 2006; 253(8): 1002–1010.
- Chiavaralotti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7(12): 1139–1151.
- Vleugels L, Lafosse C, van Nunen A, Nachtergale S, Ketelaer P, Charlier M et al. Visuo-perceptual impairment in multiple sclerosis patients diagnosed with neuropsychological tasks. *Mult Scler* 2000; 6(4): 241–254.
- Laatu S, Hämäläinen P, Revonsuo A, Portin R, Rutiainen J. Semantic memory deficit in multiple sclerosis: impaired understanding of conceptual meanings. *J Neurol Sci* 1999; 162(2): 152–161.
- Štečková T, Hlušík P, Sládková V, Doláková J, Zapletalová J, Kaňovský P. Kognitivní dysfunkce u pacientů s klinickým izolovaným syndromem a roztroušenou sklerózou. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107(5): 551–555.
- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991; 41(5): 685–691.
- Audoin B, Au Duong MV, Ranjeva JP, Ibarrola D, Malikova I, Confort-Gouny S et al. Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2005; 24(3): 216–228.
- 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.

9. 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.

10. 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): 129–136.

11. DeLuca J, Chelune GJ, Tulsy DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol* 2004; 26(4): 550–562.

12. 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): 221–227.

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

14. Winkelmann A, Engel C, Apel. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255 (Suppl 2): 309–310.

15. 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; 267(1–2): 100–106.

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

17. Bagert B, Camplair P, Bourdette D. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: natural history, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2002; 16(7): 445–455.

18. Simioni S, Ruffieux C, Bruggimann L, Annoni JM, Schlupe M. Cognition, mood and fatigue in patients in the early stage of multiple sclerosis. *Swiss Med Wkly* 2007; 137(35–36): 496–501.

19. Parmenter BA, Zivadinov R, Kerényi L, Gavett R, Weinstock-Guttman B, Dwyer MG et al. Validity of the Wisconsin Card Sorting and Delis-Kaplan Executive Function System (DKEFS) Sorting Tests in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007; 29(2): 215–223.

20. Arnett PA, Higginson CI, Randolph JJ. Depression in multiple sclerosis: relationship to planning ability. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; 7(6): 665–674.

21. Denney DR, Lynch SG, Parmenter BA, Horne N. Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: mostly a matter of speed. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10(7): 948–956.

22. Grant I, McDonald WI, Trimble MR, Smith E, Reed R. Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47(3): 250–255.

23. Grafman J, Rao S, Bernardin L, Leo GJ. Automatic memory processes in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1991; 48(10): 1072–1075.

24. Jønsson A, Andresen J, Storr L, Tscherning T, Soelberg Sørensen P, Ravnborg M. Cognitive impairment in newly diagnosed multiple sclerosis patients: a 4-year follow-up study. *J Neurol Sci* 2006; 245(1–2): 77–85.

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

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

27. Haase C, Tinnfeld M, Lienemann M, Ganz RE, Faustmann PM. Depression and cognitive impairment

- in disability-free early multiple sclerosis. *Behav Neurol* 2003; 14(1–2): 39–45.
28. Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, Miller DH, Borrás C, Auriacombe S et al. Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates. *Brain* 1999; 122(7): 1341–1348.
29. De Sonneville LM, Boringa JB, Reuling IE, Lazeron RH, Adèr HJ, Polman CH. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2002; 40(11): 1751–1755.
30. 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): 544–548.
31. Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(4): 443–446.
32. Henry JD, Beatty WW. Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2006; 44(7): 1166–1174.
33. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Battaglini M, Bartolozzi ML et al. Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007; 64(8): 1157–1161.
34. 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): 1186–1200.
35. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189–198.
36. Mathuranath PS, Cherian JP, Mathew R, George A, Alexander A, Sarma SP. Mini mental state examination and the Addenbrooke's cognitive examination: effect of education and norms for a multicultural population. *Neurol India* 2007; 55(2): 106–110.
37. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(4): 695–699.
38. Hummelová-Fanfrdlová Z, Rektorová I, Sheardová K, Bartoš A, Línek V, Rössner P et al. Česká adaptace Addenbrookského kognitivního testu (Addenbrooke's Cognitive Examination). *Československá psychologie* 2009; 53(4): 376–388.
39. 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): 1091–1099.
40. Tekok-Kilic A, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Dwyer MG, Carone D, Srinivasaraghavan B 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.
41. Reuter F, Zaaroufi W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I et al. Cognitive impairment at the onset of multiple sclerosis: relationship to lesion location. *Mult Scler* 2011; 17(6): 755–758.
42. Calabrese M, Rocca MA, Atzori M, Mattisi I, Favaretto A, Perini P et al. A 3-year magnetic resonance imaging study of cortical lesions in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67(3): 376–383.
43. 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): 1144–1150.
44. Obhlidalová I, Keřkovský M, Štourač P, Bednařík P, Vlčková E. Diagnostické možnosti zobrazovacích metod v hodnocení morfologického korelátu kognitivních změn u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(2): 170–178.
45. Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, Portaccio E, Mortilla M, Guidi L et al. Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004; 63(1): 89–93.
46. Benedict RH, Zivadinov R, Carone DA, Weinstock-Guttman B, Gaines J, Maggiore C et al. Regional lobar atrophy predicts memory impairment in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005; 26(7): 1824–1831.
47. Houtchens MK, Benedict RH, Kiliyan R, Sharma J, Jaisani Z, Singh B et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69(12): 1213–1223.
48. Lin F, Yu C, Liu Y, Li K, Lei H. Diffusion tensor group tractography of the corpus callosum in clinically isolated syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32(1): 92–98.
49. Rimkus C de M, Junqueira T de F, Lyra KP, Jankowski MP, Machado MA, Miotto EC et al. Corpus callosum microstructural changes correlate with cognitive dysfunction in early stages of relapsing-remitting multiple sclerosis: axial and radial diffusivities approach. *Mult Scler Int* 2011; 2011: 304875.
50. Kalincik T, Vaneckova M, Tyblova M, Krasensky J, Seidl Z, Havrdova E et al. Volumetric MRI markers and predictors of disease activity in early multiple sclerosis: a longitudinal cohort study. *PLoS One* 2012; 7(11): e50101.
51. Vaneckova M, Kalincik T, Krasensky J, Horakova D, Havrdova E, Hrebikova T et al. Corpus callosum atrophy – a simple predictor of multiple sclerosis progression: a longitudinal 9-year study. *Eur Neurol* 2012; 68(1): 23–27.
52. Feinstein A. Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *J Neurol Sci* 2006; 245(1–2): 63–66.
53. Haase CG, Tinnefeld M, Lienemann M, Ganz RE, Faustmann PM. Depression and cognitive impairment in disability-free early multiple sclerosis. *Behav Neurol* 2003; 14(1–2): 39–45.
54. Anhoque CF, Domingues SC, Carvalho T, Teixeira AL, Domingues RB. Anxiety and depressive symptoms in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69(6): 882–886.
55. 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.
56. 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): 244–249.
57. Schultheis MT, Weisser V, Ang J, Elovic E, Nead R, Sestito N. Examining the relationship between cognition and driving performance in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91(3): 465–473.
58. Leo GJ, Rao SM. Effects of intravenous physostigmine and lecithin on memory loss in multiple sclerosis: Report of a pilot study. *J Neurol Rehabil* 1988; 2: 123–129.
59. Johnson SK, Diamond BJ, Rausch S, Kaufman M, Shiflett SC, Graves L. The effect of Gingko biloba on functional measures in multiple sclerosis: a pilot randomized controlled trial. *Explore* 2006; 2(1): 19–24.
60. Zakzanis KK. Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Arch Clin Neuropsychol* 2000; 15(2): 115–136.

Vážené kolegyně a kolegové,

s potěšením Vám oznamujeme, že ve dnech **17.–19. dubna 2014** se v Psychiatrické nemocnici Jihlava bude konat tradiční sympozium biologické psychiatrie s názvem „**Psychiatrie v čase a čas v psychiatrii**“. Bude zaměřeno na chronobiologii a epigenetiku ve vztahu k duševním poruchám, přednesena budou pouze vyzádaná sdělení. Přihlášku máte k dispozici ve svých počítačích na stránce <http://psych.lf1.cuni.cz/sbp/default.htm> v sekci Aktuality.

Na Vaši účast se těší

*Výbor Společnosti pro biologickou psychiatrii
Výbor Sekce biologické psychiatrie PS ČLS JEP*