

# Mnestické poruchy u pacientov so sclerosis multiplex

PhDr. Ján Grossmann<sup>1</sup>, MUDr. Štefan Sivák, PhD.<sup>1,2</sup>, MUDr. Jozef Michalík, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Ema Kantorová, PhD.<sup>1,2</sup>, prof. MUDr. Egon Kurča, PhD.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského, Martin

Poruchy mnestických funkcií patria medzi najčastejšie kognitívne poruchy u pacientov so sclerosis multiplex. Mnestické poruchy sa prezentujú u pacientov už v počiatočných fázach ochorenia, aj keď skôr v menšej miere. Nie je ešte zďaleka jasné, čo stojí v pozadí týchto porúch. Boli vyvinuté psychometrické nástroje na posudzovanie rozsahu a závažnosti mnestických porúch. V tomto príspevku sa zameriavame na prehľad literatúry, ktorá sa zaoberá poruchami kognitívnych funkcií a bližšie opisuje poruchy pamäťových funkcií.

**Kľúčové slová:** roztrúsená skleróza, kognitívna porucha, kognitívne funkcie, mnestické funkcie

## The impairment of memory functions in patients with multiple sclerosis

The impairment of memory functions is one of the most prevalent cognitive dysfunction in multiple sclerosis patients. Memory impairment are frequent in multiple sclerosis at the early stages even though in lesser extent. It is not clear what is behind these impairments. There are number of psychometric tools for measure the memory impairment. This article focus on literature review which deals with cognitive impairment with main focus on memory dysfunction.

**Key words:** multiple sclerosis, cognitive impairment, cognitive functions, memory functions

Psychiatr. prax; 2017; 18(1): 8–12

Sclerosis multiplex (SM) je chronické progresívne demyelinizačné autoimunitné ochorenie CNS a miechy (1, 2), ktoré je často spojené s postupnou neurodegeneráciou mozgu (3). Hlavnou charakteristikou tohto ochorenia je difúzna demyelinizácia bielej hmoty mozgu prostredníctvom zápalového procesu a s tým spojenými typickými léziami v bielej hmote mozgu a mieche (4, 5). Sú dôkazy o tom, že dochádza k zvýšenému odumieraniu neurónov už v raných fázach ochorenia. Zatiaľ nie sú celkom jasné mechanizmy, prečo dochádza k tejto zápalovej aktivite práve v CNS a mieche (6). SM spôsobuje rad motorických, kognitívnych a neuropsychiatrických symptómov, ktoré sa môžu vyskytovať nezávisle od seba (7). Veľmi často sa u pacientov s SM vyskytujú prejavy oslabenia v mnestických funkciách, v spomalení rýchlosti spracovania informácie, narušenej pozornosti (rýchlosť kognitívnych procesov), narušenie exekutívnych funkcií a narušenie vizuo-priestorových funkcií (8, 9, 10). Prejavy týchto porúch je veľmi ťažké predvídať. Zatiaľ neexistujú spoľahlivé nástroje ako odhadnúť, ktoré oblasti kognitívnych funkcií budú oslabené a akou mierou budú oslabené. Vo všeobecnosti je možné povedať, že miera relapsov a miera neurologického postihnutia meraná tzv. Kurtzkeho škálou (EDSS – expanded disability status scale) sú veľmi slabé prediktory úrovne kognitívneho postihnutia. Pacienti môžu byť veľmi významne fyzicky postihnutí, ale majú

len minimálne či ľahké kognitívne postihnutie, a naopak, sú pacienti s miernym fyzickým postihnutím a výraznou kognitívnu poruchou. Kognitívne postihnutie sa významnou mierou podieľa na postihnutí v bežnom fungovaní, znížení kvality života a zvlášť významne predpovedá udržanie si zamestnania (11, 12). V bežnej klinickej praxi sú mierne, ale aj pokročilé kognitívne zmeny len málokedy rutinne zachytené (13).

## Kognitívne funkcie

Kognitívne schopnosti sú funkčné vlastnosti jednotlivca, ktoré nie sú priamo pozorovateľné, ale sa odzrkadľujú v správaní (14). Kognitívne funkcie je možné rozdeliť do 4 hlavných tried podobných počítačovým operáciám ako vstup, uchovanie, spracovanie a výstup. *Receptívne funkcie* obsahujú schopnosti výberu, získavania, klasifikácie a integrácie informácií. *Pamäť a učenie* sa vzťahujú na ukladanie a znovuvy-bavenie informácií. *Myslenie* sa týka mentálnej organizácie a reorganizácie informácií. *Expresívne funkcie* sú prostriedkom, ktorým sú informácie komunikované, alebo na základe ktorých sa koná (15). Iný prístup navrhnutý Pracovnou skupinou neurokognitívnych porúch pre DSM-5, vychádza z konsenzu mnohých odborníkov na problematiku neurovied (16). Podľa tohto prístupu môžeme kognitívne funkcie rozdeliť do tzv. neurokognitívnych domén: (1) Percepčne-

motorické funkcie, (2) Jazyk, (3) Učenie a pamäť, (4) Sociálna kognícia, (5) Komplexná pozornosť, (6) Exekutívne funkcie (bližšie pozri obrázok 1). Toto rozdelenie vychádza z neuroanatomického štruktúrného rozloženia jednotlivých neurokognitívnych domén (17).

## Kognitívne deficity pri SM

Poruchy kognitívnych funkcií sú významne rozšírené u pacientov s SM. Odhaduje sa, že až 40 – 70 % pacientov trpí poruchami kognitívnych funkcií (13). Pri SM dochádza k veľmi rôznorodej prezentácii kognitívnych porúch. Ťažkosti môžu byť od minimálnych až po veľmi výrazné, môžu zasahovať jednu kognitívnu doménu či niekoľko domén (18, 19). Ukazuje sa, že najčastejšie sú postihnuté pamäťové funkcie a rýchlosť spracovania informácie (rýchlosť usudzovania), o niečo menej tak často sú postihnuté exekutívne funkcie a vizuo-priestorové funkcie. Zvyčajne však reč a intelektové funkcie nie sú významnejšie narušené (4, 10). Súvisí to predovšetkým s veľkou variabilitou lezionálneho poškodenia.

## Doterajšie výskumy kognitívnych porúch a porúch mnestických funkcií u pacientov s SM

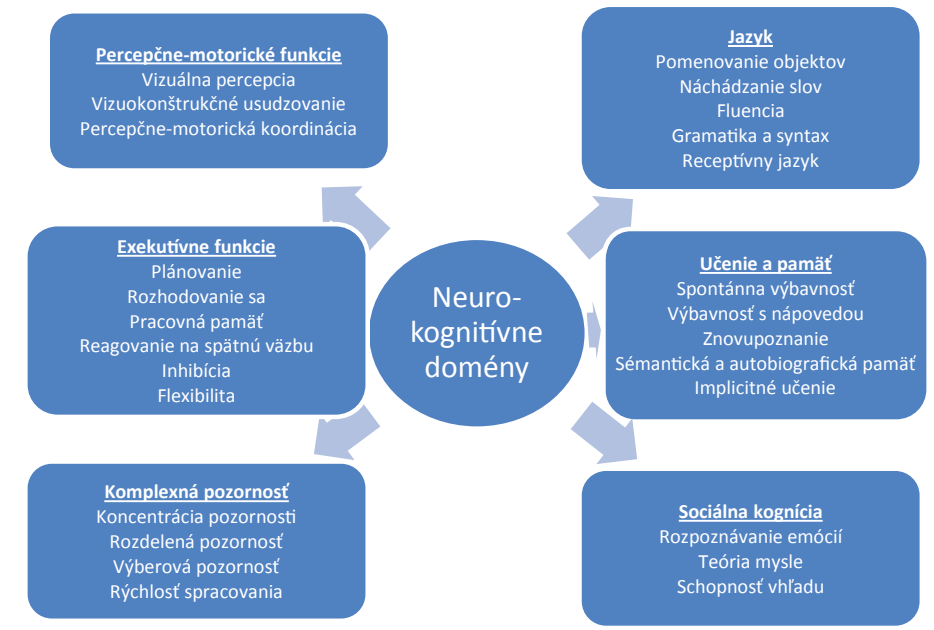
V posledných troch desaťročiach dramaticky narástol vedecký aj odborný záujem porozumieť bližšie kognitívny poruchám pri SM. Súvisí to

so zistením, že kognitívne poruchy sú oveľa skôr a častejšie prítomné, ako sa do konca 70. rokov 20. storočia predpokladalo (20). Sclerosis multiplex postihuje prevažne bielu hmotu CNS, resp. v mnohých štúdiách s použitím zobrazenia magnetickou rezonanciou, bolo zistené primárne postihnutie bielej hmoty CNS (21, 22). Ukazuje sa, že toto poškodenie v bielej hmote súvisí s variabilitou kognitívnych porúch. Uvažovalo sa, že veľkosť lézií predikuje závažnosť kognitívneho postihnutia. Ukazuje sa však, že nie ani tak veľkosť lézie má vplyv na kognitívnu poruchu, ale celková lezionálna záťaž. To znamená, že množstvo menších lézií výraznejšie koreluje s kognitívnym poškodením, než veľkosť jednej lézie. Ďalej sa hovorí o tzv. diskonekcii mozgových sietí, teda prerušenie nervových dráh medzi funkcionálnymi regiónmi mozgu. Funkcionálne regióny mozgu sú štrukturálno-anatomické miesta mozgu, zodpovedajúce jednotlivým kognitívnym doménam. Výskumy, pri ktorých bola použitá zobrazovacia technika zobrazenia neurónových väzbov (diffusion weighted images), tzv. traktografia, zistili, že u pacientov s kognitívnou poruchou bola najviac narušená funkcionálna konektivita medzi mediálnym prefrontálnym kortexom a posteriórnym kortexom cingula, v porovnaní so zdravými kontrolami a kognitívne nenarušenými pacientmi s SM (23). Avšak, tieto zistenia nie sú jednoznačne interpretovateľné, v tom zmysle, že kognitívne poruchy možno vysvetliť len týmto jedným mechanizmom.

### SM subkortikálna demencia?

Historicky bolo kognitívne postihnutie SM označované ako subkortikálna demencia (24). Klinické príznaky kognitívneho postihnutia sa odlišujú od kortikálnych demencií, ako napr. Alzheimerova demencia pre chýbanie poruchy v triáde afázia, apraxia a agnózia (25). Naproti tomu, subkortikálne demencie sa vyznačujú poruchami v koncentrácii pozornosti, v rýchlosti spracovania informácie, poruchami mnestickej funkcie a poruchami exekutívnych funkcií (26). Namiesto atrofie mozgovej kôry alebo prítomnosti kortikálnych lézií, poškodenie zodpovedné za subkortikálnu demenciu sa nachádza v hlbokých štruktúrach šedej hmoty mozgu (bazálne gangliá a talamus) (netreba tiež zabúdať na spoje bielej hmoty medzi týmito štruktúrami šedej hmoty), v mozgovom kmeni a v mozočku (27). Pri subkortikálnych demenciách sa taktiež vyskytujú psychiatrické poruchy a osobnostné zmeny (28). Avšak pojem subkortikálna demencia naznačuje oddelené kortikálne a subkortikálne neuropatológie, čo z didaktického hľadiska je azda správne, ale v realite sa obe oblasti prekrývajú a funkčne

**Obrázok 1.** Neurokognitívne domény upravené podľa Perminder a kol., 2014 (16)



spájajú (4, 29). V súčasnosti vieme, že kortikálna neuropatológia pri SM je prítomná už v raných fázach ochorenia (2). Vzhľadom na rôznorodosť ochorenia SM a jej klinickú variabilitu už nemožno hovoriť o subkortikálnej demencii, ako sa o tomto ochorení spočiatku usudzovalo (30). V súčasnosti, vďaka monumentálnemu rozvoju zobrazovacích metód, môžeme povedať, že šedá hmota atrofuje rýchlejšie u pacientov s SM než u zdravej populácie a dochádza k nárastu lezionálneho poškodenia bielej hmoty v čase (21, 5). Novým pojmom sa stáva tzv. kortikálny typ patológie šedej hmoty (31, 2). Vychádza z relatívne staršieho výskumu Brownella a Hughesa, ktorí *post mortem* vyšetrili 22 pacientov s SM (makroskopicky skúmali rozsah a distribúciu lézií) a jasnozrivo predvídali, že rozsah kortikálneho poškodenia je väčší než sami dokázali zistiť (32, 33). Uvažuje sa, že paralelne s patológiou bielej hmoty prebieha neurodegenerácia šedej hmoty. Táto neurodegenerácia je dnes potvrdená v pokročilejších fázach ochorenia (27, 34, 35). Z tohto dôvodu sa v súčasnosti zameriava výskum na vývoj takých liečiv, ktoré zamedzia rozvoju kortikálnej atrofie (ktorá je cca 0,7 – 1,0 % z objemu mozgu/rok) resp. vrátia mieru prírastku volumetricky meranej kortikálnej atrofie na úroveň zdravých ľudí (cca 0,1 – 0,3 % z objemu mozgu/rok) (36, 34, 37).

### Mnestickej funkcie

Existuje viacero teórií rozdelenia mnestickej funkcie (38, 17, 39, 15). Mnohé majú však spoločné určité základné rámce ako funguje pamäť resp. aké procesy sa v nej zapájajú. Jednou z najviac podnetných myšlienok v tejto oblasti

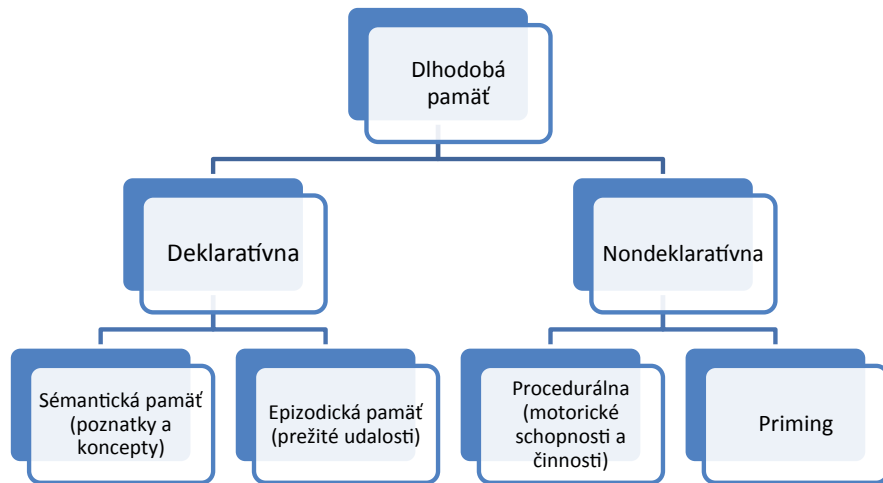
predstavovali teórie Kennetha Craika zhrnuté v jeho knihe *The Nature of Explanation* (40). Ľudskú pamäť a v nej dominujúce procesy považoval za podobnú s analógovým počítačom, resp. Turingovým strojom. Mnestickej procesy môžeme rozdeliť na fázu vštípenia, fázu podržania alebo uloženia a fázu výbavnosti. Je to podobné, ako keď počítač musí informáciu zaznamenať (vštípenie), uložiť (podržanie), a znovu vybaviť (40). Z pohľadu neurovied sa ujalo rozdelenie pamäte na senzorickú, pracovnú, krátkodobú a dlhodobú (40, 39). Významnejšie sa tu nebudeme zaoberať senzorickou pamäťou.

### Krátkodobá pamäť

Krátkodobá pamäť, ako z názvu vyplýva, má obmedzenú kapacitu, poskytuje dočasnú úložisko informácií. Podstatu najlepšie vystihuje test jednoduchého zapamätania si radu čísiel. Štúdie, ktoré sa zaoberali porovnaním krátkodobej pamäti u pacientov s SM a zdravou populáciou, nezistili dramatické rozdiely vo výkone (41). Ukazuje sa však, že oslabenie krátkodobej pamäti súvisí s klinickými príznakmi SM (42).

### Pracovná pamäť

Pracovná pamäť je kognitívny systém, ktorý zodpovedá krátkodobému podržaniu a manipulácii informácií potrebných k činnostiam učenia, porozumenia, chápania a usudzovania (38). Jednoduchá analógia s počítačom, pracovnú pamäť môžeme vnímať ako informácie podržané online, tak že sú okamžite dostupné. Pracovnú pamäť môžeme rozdeliť do troch komponentov, (a) fonologická slučka, (b) vizuospáciálny náčrtník

**Obrázok 2.** Rozdelenie zložiek dlhodobej pamäti podľa Baddely a kol. (2015)

a (c) centrálna exekutíva. Prvý komponent je zodpovedný za vybavenie si slov, čísel a melódií, druhý je zodpovedný za vybavenie si priestorových vzťahov a tretí komponent zodpovedá za pridelovanie obmedzenej kapacity pozornosti a kontroluje kognitívne spracovanie, keď človek príde do kontaktu s neobvyklými úlohami a vtedy, keď musia byť prekonané habituálne automatizmy (napr. naučený zvyk stlačiť „spojku“ (teda brzdu) na aute s automatickou prevodovkou). Uvažuje sa, že abnormality v pracovnej pamäti u pacientov s SM súvisia s poruchou v systéme centrálnej exekutívy. Oproti zdravým kontrolám, pacienti s SM častejšie robili chyby v primárnej úlohe, v paradigme duálnej úlohy, zvlášť keď komplexnosť druhej úlohy sa zvýšila (43). Uvažuje sa, že to súvisí s poruchou v centrálnej exekutive pri alokácii zdrojov pozornosti, keď je potrebné riešiť viac úloh súčasne (44, 42).

### Dlhodobá pamäť

Dlhodobá pamäť je schopnosť sa naučiť nové informácie a znovu si ich vybaviť v neskoršom čase, týka sa úloh, ktoré presahujú kapacitu krátkodobej pamäte. Viaceré štúdie ukázali deficity v dlhodobej pamäti, ako v neverbálnej, tak aj vo verbálnej oblasti (4, 44, 25, 26, 41, 28). Dlhodobá pamäť sa ďalej delí na deklaratívnu tzv. explicitnú a nedeclaratívnu tiež implicitnú (obrázok 2) (40).

Dlhodobá pamäť je jednou z najviac študovaných a ukazuje sa, že aj najviac narušených kognitívnych funkcií u pacientov s SM. Poruchy dlhodobej pamäte sú častejšie pri voľnej výbavnosti než pri rekognícii (45).

### Vyšetovanie kognitívnych porúch

V priebehu posledných dvoch dekád vzrástla potreba testovať pacientov na kognitívne poruchy. Prvou, špecificky zameranou baté-

riou na skrining kognitívnych porúch SM je Brief repeatable battery of neuropsychological tests (BRB-N). Bola vytvorená Raom za účelom zefektívniť detekciu kognitívnych porúch (46). Pamäťové verbálne funkcie boli posudzované Selective reminding test a 10/36 Spatial recall test na posúdenie vizuálnych mnestickej funkcií. Dĺžka vyšetrenia trvá približne 60 minút. Ďalšou batériou na zisťovanie kognitívnych porúch je Minimal assessment of cognitive function in MS (MACFIMS) (47), táto batéria obsahovala California verbal learning test 2. edition (CVLT-2) na posudzovanie mnestickej verbálnych funkcií a Brief visual memory test – revised (BVMRT-R) na posudzovanie vizuálnych mnestickej funkcií. Vyšetrenie touto batériou trvá približne 90 minút. Táto batéria bola veľmi podobná batérii BRB-N, ale boli pridané testy na posúdenie exekutívnych funkcií a priestorového spracovania. Prvé dve batérie sú relatívne časovo náročné, z týchto dôvodov bola hľadaná vhodná, no stále primerane citlivá na kognitívne poruchy u pacientov s SM. Takouto pomerne krátkou skriningovou batériou je Brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BiCAMS) (48), obsahuje celkovo len tri testy, z toho CVLT2 a BVMRT sú na posúdenie pamäťových funkcií. Vyšetrenie touto batériou trvá približne 15 minút. Aj napriek jej krátkej dĺžke je vhodným nástrojom na posúdenie kognitívnych porúch. Bol vytvorený algoritmus, kde pacienti vyšetrení touto (BiCAMS) batériou dosiahli skóre pod 1,5 smerodajnej odchýlky pod normou v ktoromkoľvek z troch subtestov, boli následne vyšetrení úplnou neuropsychologickou batériou (24, 49). Všetky tri skriningové batérie obsahovali testy s tzv. zoznamom slov. Na Slovensku je možné použiť zatiaľ len dva testy, ktoré obsahujú takýto zoznam slov, je to

Pamäťový test učenia, ktorý je v zahraničí známy ako Auditory verbal learning test (AVLT) (50) a subtest Zoznam slov z Wechslerovej pamäťovej batérie, 3. vydanie (WMS-III) (51).

### Metodiky vyšetovania mnestickej porúch

Vyšetovanie kognitívnych (mentálnych) funkcií u pacientov s SM má pomerne dlhú tradíciu, avšak hlbší záujem o túto problematiku možno badať až od začiatku osemdesiatych rokov (9, 52, 26, 41).

V bežnej klinickej praxi sa zvyčajne vyšetrujú intelektové funkcie pomocou psychologických batérií, napr. Wechslerove škály pre dospelých a pod. (53). Ukázalo sa však, že tieto batérie nie sú citlivé na zachytenie kognitívneho deficitu (28).

Pri vyšetovaní pamäťových verbálnych funkcií sa dlhodobo využívajú tzv. metodiky učenia sa zoznamu slov (54, 55). Má to výhody v tom, že je možné otestovať krátkodobú pamäť, pracovnú pamäť, dlhodobú pamäť a schopnosti učenia sa. Najznámejším z týchto testov je Reyov verbálny test učenia (AVLT) (54), ďalej Kalifornský test verbálneho učenia-II, subtest z Wechslerovej batérie pamäťových testov (WMS-III), Selective reminding test autorov Buschkeho a Fulda (55). Administrácia AVLT je relatívne jednoduchá, ako aj vyhodnotenie. Spôsob administrácie spočíva v predčítaní zoznamu 15 slov (jedno slovo za sekundu) celkovo 5-krát. Zoznam slov sa predčíta zakaždým rovnakým spôsobom. Po každom predčítaní sa zaznamenáva počet správne vybavených slov. Po piatom pokuse sa predčíta ďalší zoznam a zaznamenáva sa počet správne zapamätaných slov z druhého zoznamu. Následne sa pacient/skúmaná osoba požiada o opätovné opakovanie všetkých slov z prvého zoznamu. Po 30 minútach sa pacient znovu vyzve, aby zopakoval všetky slová, ktoré si zapamätal z prvého zoznamu (počas týchto 30 minút sa samozrejme odporúča normálne pokračovať v testovaní). Celkovo po vyhodnotení získame niekoľko dôležitých základných indexov, ktoré je možné interpretovať ako nadobúdanie informácií, mieru učenia, náchylnosť na proaktívnu a retroaktívnu interferenciu a podržanie/zabúdanie (56). Pri skúmaní verbálnej pamäte u pacientov s SM sa na začiatku myslelo, že porucha kognitívnych funkcií sa vyskytuje menej často, a iné mentálne procesy – hlavne tie, ktoré sú spojené s afektívnymi mechanizmami, stoja za mentálnymi problémami (7, 30, 8). Neskôr sa usudzovalo, že poruchy vo verbálnej pamäti súvisia s narušením vo výbavnosti (55). Štúdie, ktoré sa zaoberali hypotézou narušenej výbavnosti argumentovali, že pacienti s SM majú výraznejšie horšiu schopnosť si spome-

núť na informácie počas oddialenej spontánnej vybavnosti v porovnaní so zdravými kontrolami, než pri rekognícii, v ktorej dosahovali oveľa lepšie výsledky než z oddialenej spontánnej vybavnosti (31). Iní výskumníci však tvrdili, že pacienti s SM si taktiež menej zapamätajú pri iniciálnych pokusoch (4). Hypotéza oslabenej pamäťovej akvizície tvrdí, že pacienti s SM si dokážu menej vybaviť z pamäte práve preto, že sa vedia naučiť menej informácií (57). Výskumy, ktoré sa zaoberali touto hypotézou potvrdili, že pacientom s SM skutočne oveľa dlhšie trvá než sa naučia zoznam slov oproti zdravým kontrolám (58). Avšak pacienti sa, po tom ako sa naučili zoznam slov, nijako nelíšili v oddialenej spontánnej vybavnosti od zdravých kontrol (4). Teda zjednodušene povedané, SM pacientom to v priemere „trvá“ dlhšie než si niečo zapamätajú, no ak si to raz zapamätajú, potom si to vedia znovu vybaviť rovnako dobre ako zdraví ľudia. Stále nie sú tieto otázky jednoznačne zodpovedané a existuje viacero protichodností. V jednej metaanalytickej štúdií autori uzavreli, že existuje len slabá empirická podpora pre hypotézu narušenej vybavnosti (41). Avšak ďalšia metaanalytická štúdia priniesla záver, že deficit vo vybavnosti sú primárnou príčinou oslabenej pamäte, pretože oddialená spontánna vybavnosť bola horšia než rekognícia (26). Ďalšiu interpretáciu uvedených zistení priniesie až hlbšie poznanie štruktúralno-anatomických a funkcionálnych okruhov mozgu a vplyv atrofie šedej hmoty a lezionálnej záťaže na tieto okruhy.

## Záver

Mnestické poruchy pri SM boli a sú azda najnápadnejšou črtou porúch kognitívnych funkcií. Skúmanie tohto fenoménu poskytlo jednak viacero nových odpovedí na domnelo zodpovedané otázky, a ďalej prinieslo rad nových otázok, ako napr. vplyv kognitívnej rezervy na prejavenie sa kognitívnej patológie, alebo či je rozhodujúcim faktorom vzniku kognitívnej poruchy celková lezionálna záťaž, alebo veľkosť lézie (24). Nebude možné sa zaoberať bez pokročilých zobrazovacích metód v súčinnosti s paradigmatickým prístupom k neuropsychologickému vyšetrovaniu (59, 60). Bude zrejme nutné vyvinúť resp. upraviť existujúce, také neuropsychologické testy, ktoré budú schopné sa dotýkať len niektorých subdomén neurokognitívnych funkcií súčasne (61).

## Literatúra

1. Frischer JM, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009;132:1175–189.

2. Geissler O, Pflugshaupt T, Bezzola L, Reuter K, Weller D, Schuknecht B, Brugger P, Linnebank M. The relevance of cortical lesions in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurology*. 2016;16(1):204.

3. Weiner HL. A shift from adaptive to innate immunity: a potential mechanism of disease progression in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2008;255(Suppl. 1):3–11.

4. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2008;7(12):1139–1151.

5. Kutzelnigg A, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*. 2005;128:2705–2712.

6. Rocca MA, Amato MA, De Stefano N, Enzinger Ch, J Geurts J, Penner IK, Rovira A, Sumowski JF, Valsasina P, Filippi M. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurology*. 2015;14(3):302–317.

7. Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler*. 2011;17:1276–1281.

8. Simioni S, Ruffeux C, Bruggimann L, Annoni JM, Schluep M. Cognition, mood and fatigue in patients in the early stage of multiple sclerosis. *Swiss Med Wkly*. 2007;137:496–501.

9. Richardson JET, Robinson A, Robinson I. Cognition and multiple sclerosis: A historical analysis of medical perceptions. *Journal of the History of the Neurosciences*. 1998;6(3):302–319.

10. Benedict RHB. *Cognitive dysfunction in Multiple Sclerosis*. National Multiple Sclerosis Society; 2011.

11. Papatouli A, Messini L, Zampakis P, Panagiotakis G, Gourzis P, Georgiou V, Papatouli P. Thalamic atrophy predicts cognitive impairment in relapsing remitting multiple sclerosis. Effect on instrumental activities of daily living and employment status. *J Neurol Sci*. 2015;358:236–242.

12. 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;63:89–93.

13. Patti F. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009;15(1):2–8.

14. Sivan A, Sivan BA. Cognitive disabilities, diagnosis. *Encyclopedia of neuroscience (2nd ed.)*. G. A. & B. Smith (ed). Amsterdam: Elsevier; 1999.

15. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological Assessment*. 5th ed. New York: Oxford University Press, Inc.; 2012.

16. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste DV, Paulsen JS, Petersen RC. Classifying neurocognitive disorders: the DSM5 approach. *Nature Reviews Neurology*. 2014;10:634–642.

17. Mesulam M. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. 2nd ed. Oxford University Press; 2000.

18. Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, et al. Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain*. 1997;120:15–26.

19. Dineen RA, Vilisaar J, Hlinka J, Bradshaw CM, Morgan PM, Constantinescu CS, Auer DP. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain*. 2009;132:239–249.

20. Rahn K, Slusher B, Kaplin A. Cognitive impairment in multiple sclerosis: a forgotten disability remembered. *Cerebrum: The Dana Forum on Brain Science*. 2012;14.

21. Enzinger Ch, Fazekas F. Measuring Gray Matter and White Matter Damage in MS: Why This is Not Enough. *Front Neurol*. 2015;6.

22. Henry RG, Shieh M, Amirbekian B, Chung SW, Okuda DT, Pelletier D. Connecting white matter injury and thalamic atrophy in clinically isolated syndromes. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009;61–66.

23. Louapre C, Perlberg V, García-Lorenzo U, Urbanski M, Benali H, Assouad R, Galanaud D, Freeman L, Bodini B, Papeix C, Tourbah A, Lubetzki C, Lehericy S, Stankoff B. Brain networks disconnection in early multiple sclerosis cognitive deficits: an anatomofunctional study. *Hum Brain Mapp*. 2014;35:4706–4717.

24. DeLuca GC, Yates RL, Beale H, Morrow SA. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Clinical, Radiologic and Pathologic Insights. *Brain Pathology*. 2015;25:79–98.

25. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci*. 2006;25:41–46.

26. Zakzanis K. Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2000;15:115–136.

27. Batista S, Zivadinov R, Hoogs M, Bergsland N, Heininen-Brown M, Dwyer MG, et al. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2012;259:139–146.

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

29. Feinstein A. *The Clinical Neuropsychiatry of Multiple Sclerosis*. 2nd ed. Cambridge University Press; 2007.

30. Nocentini U, Caltagirone C, Tedeschi G. *Neuropsychiatric dysfunction in Multiple Sclerosis*. Springer-Verlag Italia; 2011.

31. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Iudice A, Della Pina D, et al. Relevance of cognitive deterioration in early relapsing remitting MS: a 3-year follow-up study. *Mult Scler*. 2010;16:1474–1482.

32. Allen IV, McKeown SR. A histological, histochemical and biochemical study of the macroscopically normal white matter in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1979;41:81–91.

33. Allen IV, McQuaid S, Mirakhor M, Nevin G. Pathological abnormalities in the normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neuro Sci*. 2001;22:141–144.

34. Calabrese M, Atzori M, Bernardi V, et al. Cortical atrophy is relevant in multiple sclerosis at clinical onset. *J. Neurol*. 2007;254(9):1212–1220.

35. Benedict RH, Ramasamy D, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:201–206.

36. Riley C, Azevedo C, Bailey M, Pelletier D. Clinical applications of imaging disease burden in multiple sclerosis: MRI and advanced imaging techniques. *Expert review of Neurotherapeutics*. 2012;12(3):323–333.

37. Geurts JJ, Calabrese M, Fisher E, Rudick RA. Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2012;10:1082–1092.

38. Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*. 2003;4:829–839.

39. Squire LR, Zola-Morgan J. The Cognitive Neuroscience of Human Memory Since HM. *Annu Rev Neurosci*. 2011;34:259–288.

40. Baddeley A, Eysenck MW, Anderson MC. *Memory*. 2 ed. Psychology Press; 2015.

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

42. Rao SM, Grafman J, DiGiulio D, Mittenberg W, Bernardin L, Leo GJ, et al. Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology*. 1993;7(3):364–374.

43. Scalfari A, et al. Early relapses, onset of progression, and late outcome in multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2013;70:214–222.

44. Achiron A, Chapman J, Magalashvili D, Dolev M, Lavie M, Bercovich E, et al. Modeling of cognitive impairment by disease duration in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2016;8.

45. Deluca J, Barbieri-Berger S, Johnson SK. The nature of memory impairments in multiple sclerosis: Acquisition versus retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1994;16(2):183–189.

46. Bever CT Jr, Grattan L, Panitch HS, Johnson KP. The brief repeatable battery of neuropsychological tests for multiple sclerosis: a preliminary serial study. *Mult Scler*. 1995;1:65–169.

47. Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J, et al. Minimal neuropsychological assess-

ment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol.* 2002;16:381–397.

**48.** Langdon D, Amato M, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Recommendations for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *Mult Scler.* 2012;18:891–898.

**49.** Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Siracusa G, Sorbi S, Amato MP. A short version of Rao's Brief Repeatable Battery as a screening tool for cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist.* 2009;23(2):268–275.

**50.** Preiss M. *Pamätový test učenia.* Bratislava: Psychodiagnostika a. s.; 1999.

**51.** Wechsler D. *Wechslerova pamätová batéria pre dospelých III.* Bratislava: Psychodiagnostika a.s.; 1996.

**52.** Compston A & Coles. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2008;372:1502–1517.

**53.** Rao S. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 1995;8:216–220.

**54.** Woodard JL. Memory performance indexes for the Rey Auditory Verbal learning Test. rev. *The Quantified Process Approach to neuropsychological Assessment.* Poreh A, ed. Psychology Press; 2006:105–142.

**55.** Lafosse JM, Mitchell SM, Corboy JR, Filley CM. The Nature of Verbal Memory Impairment in Multiple Sclerosis: A List-Learning and Meta-analytic Study. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 2013;19:995–1008.

**56.** Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary.* Oxford: Oxford University Press; 2006.

**57.** Bonnet MC, Deloire MS, Salort E, Dousset V, Petry KG, Brochet B. Evidence of cognitive compensation associated with educational level in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2006;251:23–28.

**58.** 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;61:226–230.

**59.** Poreh AM. FORUM The Quantified Process Approach: An Emerging Methodology to Neuropsychological Assessment. *The Clinical Neuropsychologist.* 2000;14(2):212–222.

**60.** Grant I, Kenneth MA. *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric and neuromedical disorders.* Oxford University Press; 2009.

**61.** Poreh AM, ed. *The quantified process approach to neuropsychological assessment.* Psychology Press; 2012.

---

**PhDr. Ján Grossmann**

Univerzitná nemocnica Martin  
Kollárova 4248/2, 036 01 Martin  
grossmann@unm.sk

---