

Zaburzenia funkcji poznawczych w stwardnieniu rozsiałym

Laura J. Julian, PhD

Department of Medicine,
University of California San
Francisco, San Francisco,
Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:
Department of Medicine,
University of California
San Francisco, 3333 California
Street, STE 270, San Francisco,
CA 94143-0920, USA

e-mail address: laura.julian@
ucsf.edu

Neurol Clin 29 (2011) 507-525

Neurologia po Dyplomie
2012; 7 (1): 21-32

SŁOWA KLUCZOWE: stwardnienie rozsiane, funkcje poznawcze, leczenie objawowe

Zaburzenia funkcji poznawczych w przebiegu stwardnienia rozsianego (SM) były opisywane już w najwcześniejszych doniesieniach na temat tej choroby.¹ Jeszcze do niedawna nie były one uznawane za powszechną i istotną składową obrazu klinicznego SM.² Od lat 90. ubiegłego wieku wzrasta zainteresowanie tym zagadnieniem.³ Obecnie wiadomo, że u około połowy chorych z SM mogą w przebiegu choroby pojawić się zaburzenia funkcji poznawczych. Niezależnie od ogromnej zmienności sposobów ich oceny, częstość występowania zaburzeń funkcji poznawczych u chorych ze stwardnieniem rozsianym pozostaje względnie stała i jak wynika z wieloletnich badań, wynosi 40-65% (tab. 1). Podobnie jak w badaniach epidemiologicznych dotyczących innych chorób, częstość występowania zaburzeń funkcji poznawczych oceniana w badaniach klinicznych jest zazwyczaj nieco większa (53-65%)⁴⁻¹⁴ niż w badaniach populacyjnych, w których wynosi około 45%.^{15,16}

Najnowsze osiągnięcia w dziedzinie neuroobrazowania dostarczyły wielu cennych wskazówek, które pozwalają zrozumieć powiązania między zaburzeniami funkcji poznawczych a następstwami SM. Niektóre swoiste zmiany neuropatologiczne zostały uznane za szczególnie istotne dla rozwoju zaburzeń poznawczych w przebiegu stwardnienia rozsianego. Obraz kliniczny zaburzeń funkcji poznawczych w stwardnieniu rozsianym jest bardzo różny. Może obejmować zarówno łagodne zaburzenia poznawcze, jak i, co jest o wiele rzadsze, zespół przypominający otępienie o znacznym nasileniu.¹⁷ U większości chorych ze stwardnieniem rozsianym zmiana funkcji poznawczych oznacza pogorszenie w stosunku do poprzedniego poziomu aktywności i zazwyczaj stopniowo prowadzi do znacznego upośledzenia funkcjonowania w sferze społecznej, zawodowej oraz edukacyjnej. W praktyce klinicznej często spotyka się łagodne zaburzenia funkcji poznawczych, które jednak są dla pacjenta niezwykle uciążliwe i znacznie utrudniają mu codzienne funkcjonowanie. Ponadto te zaburzenia obserwuje się często również wtedy, gdy nie stwierdza się innych objawów neurologicznych SM. Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych trudno rozpoznać w codziennej praktyce, co sugeruje konieczność opracowania rzetelnych i wiarygodnych metod badań przesiewowych oceniających sferę poznawczą u chorych na stwardnienie rozsiane. Analiza neuropsychologiczna może stanowić przydatne narzędzie oceny rodzaju i nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych, trudnych do rozpoznania w rutynowym badaniu. Pozwala również monitorować ich przebieg w dłuższej obserwacji, a także określić skuteczność lub występowanie działań niepożądanych wprowadzanych metod leczenia. Testy neuropsychologiczne powinny stać się częścią szeroko rozumianych badań diagnostycznych, nie tylko dlatego, że niewielkie zaburzenia funkcji poznawczych można łatwo przeoczyć podczas rutynowego badania, lecz również dlatego, że część skarg chorego dotyczących tej sfery nie znajduje potwierdzenia w obiektywnych metodach oceny neuropsychologicznej. Ta rozbieżność między zgłaszanymi przez pacjentów skargami dotyczącymi funkcji poznawczych a wynikami przeprowadzonych testów może mieć wiele powodów. Należą do nich między innymi czynniki natury psychicznej (np. depresja),¹⁸ zmęczenie

TABELA 1. CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA ZABURZEŃ POZNAWCZYCH W PRZEBIEGU STWARDNIENIA ROZŚIANEGO

| Charakterystyka grupy | N | % osób z zaburzeniami poznawczymi | Pozycja piśmiennictwa |
|-----------------------|-----|-----------------------------------|-----------------------|
| Badanie kliniczne | 17 | 65 | 4 |
| Badanie kliniczne | 18 | 64 | 5 |
| Badanie kliniczne | 64 | 60 | 6 |
| Badanie kliniczne | 22 | 55 | 7 |
| Badanie kliniczne | 100 | 56 | 8 |
| Badanie kliniczne | 44 | 64 | 9 |
| Badanie kliniczne | 46 | 65 | 10 |
| Badanie kliniczne | 30 | 60 | 11 |
| Badanie kliniczne | 52 | 54 | 12 |
| Badanie populacyjne | 100 | 43 | 15 |
| Badanie populacyjne | 147 | 46 | 16 |
| Badanie kliniczne | 291 | 60 | 13 |
| Badanie kliniczne | 160 | 53 | 14 |
| Badanie populacyjne | 84 | 48 | 39 |

Na podstawie: Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci* 2006; 245 (1-2):41-46.

oraz stosunkowo mała czułość rutynowych testów przesiewowych oceniających funkcje poznawcze, co może prowadzić do przeoczenia niewielkich deficytów w tym zakresie.¹⁹

Stwardnienie rozсіяne dotyczy na ogół osób młodych, w najlepszych latach ich rozwoju zawodowego, dlatego wystąpienie zaburzeń w sferze poznawczej może prowadzić do znacznej niepełnosprawności i stanowić poważne obciążenie finansowe zarówno dla chorego, jak i całego społeczeństwa.^{20,21} Zaburzenia funkcji poznawczych niekorzystnie wpływają na jakość życia w ujęciu indywidualnym,²² mają wpływ na podejmowanie decyzji o leczeniu,²³ zdolność do prowadzenia samochodu^{24,25} oraz mogą prowadzić do utraty zdolności do wykonywania pracy zawodowej.^{26,27}

Obecnie brakuje potwierdzonych empirycznie metod leczenia zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu SM. Food and Drug Administration (FDA) dotychczas nie zatwierdziła żadnej metody farmakologicznej do leczenia zaburzeń funkcji poznawczych w SM. Chociaż brakuje randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność leczenia zaburzeń poznawczych w stwardnieniu rozсіяnym, coraz więcej uwagi poświęca się temu zagadnieniu. Pojawia się wiele obiecujących możliwości terapeutycznych, zarówno farmakologicznych, jak i behawioralnych, które w przyszłości mogą stać się podstawą skutecznej terapii zaburzeń funkcji poznawczych w stwardnieniu rozсіяnym.

W niniejszym opracowaniu omówiono charakter i przebieg zaburzeń funkcji poznawczych w stwardnieniu rozсіяnym z uwzględnieniem najnowszych doniesień dotyczących złożonej natury zmian neuropatologicznych w przebiegu SM,

czynników sprzyjających pojawieniu się zaburzeń poznawczych oraz chroniących przed nimi. Ponadto przedstawione są poszczególne metody oceny zaburzeń funkcji poznawczych towarzyszących stwardnieniu rozсіяnemu. Ta choroba dotyczy nie tylko dorosłych, dlatego omówione są także zagadnienia dotyczące zaburzeń funkcji poznawczych wśród dzieci dotkniętych tym schorzeniem. Wreszcie podsumowane są możliwości terapii zaburzeń poznawczych u pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym.

Charakter zaburzeń poznawczych w stwardnieniu rozсіяnym

Do niedawna zakładano, że zaburzenia funkcji poznawczych w stwardnieniu rozсіяnym:

- występują późno w przebiegu choroby, wiele lat po jej ujawnieniu się,
- pojawiają się dopiero przy niesprawności fizycznej znacznego stopnia.

Poglądy te zostały zweryfikowane i obecnie uznaje się, że zaburzenia funkcji poznawczych mogą wystąpić również w bardzo wczesnym stadium choroby, nawet w zespole izolowanych objawów klinicznych (clinically isolated syndrome, CIS). U ponad 2/3 chorych z zespołem izolowanych objawów klinicznych i zmianami w obrazowaniu MR dochodzi do rozwoju stwardnienia rozсіяnego.²⁸⁻³⁰ Chociaż niewiele badań poświęcono zaburzeniom funkcji poznawczych w przebiegu

CIS, często są one obserwowane już na początku choroby.³¹⁻³⁵ Ponadto u niektórych pacjentów na wczesnym etapie choroby obserwuje się jedynie zaburzenia poznawcze, bez innych objawów neurologicznych,³⁶ a w późniejszym okresie rozwija się u nich stwardnienie rozсіяne.

Uwzględniając podtypy choroby, w wielu badaniach wykazano, że zaburzenia funkcji poznawczych są bardziej nasilone u pacjentów z SM o przebiegu pierwotnie postępującym (primary progressive multiple sclerosis, PPMS) oraz wtórnie postępującym (secondary progressive multiple sclerosis, SPMS) w porównaniu do chorych z postacią rzutowo-remisyjną (relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) czy zespołem izolowanych objawów klinicznych.^{8,37-39} Co istotne, nie we wszystkich badaniach klinicznych z udziałem chorych z postacią wtórnie postępującą i rzutowo-remisyjną stwardnienia rozсіяnego brano pod uwagę wiek pacjentów, co może prowadzić do fałszywych wniosków, jeżeli nie uwzględni się innych chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego związanych z wiekiem. Wyniki badań porównujących postać wtórnie postępującą i rzutowo-remisyjną stwardnienia rozсіяnego są zróżnicowane i brakuje jednoznacznej konkluzji, która postać choroby wiąże się z częstszym występowaniem zaburzeń funkcji poznawczych.^{14,40-42}

Bardzo potrzebne, lecz zarazem trudne do przeprowadzenia są dobrze kontrolowane podłużne badania kliniczne dotyczące zaburzeń funkcji poznawczych w stwardnieniu rozсіяnym. Wiarygodność badań zmniejsza się pod wpływem takich czynników, jak stronniczość wynikająca z rezygnowania chorych z udziału w badaniu, zbyt krótki czas obserwacji, wpływ doświadczenia badających oraz różnorodność metod oceny. Zaburzenia funkcji poznawczych mogą ulegać zmianie w miarę upływu czasu, lecz u większości chorych obserwuje się ich stały powolny postęp. Istotnym czynnikiem ryzyka postępujących zaburzeń funkcji poznawczych wydaje się ich wystąpienie w chwili rozpoczęcia choroby⁴³ oraz obserwowany w badaniach obrazowych ubytek istoty szarej w korze nowej.⁴⁴ Amato i wsp.^{45,46} przeprowadzili jedno z najdokładniejszych prospektywnych badań dotyczących zaburzeń sfery poznawczej w SM. Mimo że liczebność grupy była stosunkowo niewielka, Amato i wsp. wykazali, że w ciągu 10 lat obserwacji odsetek pacjentów z SM z zaburzeniami funkcji poznawczych wzrósł z 26 do 56%, przy czym u niektórych chorych zaobserwowano znaczne nasilenie zaburzeń poznawczych w miarę upływu czasu.⁴⁶

Profil zaburzeń poznawczych w stwardnieniu rozсіяnym

Zaburzenia poznawcze w przebiegu SM charakteryzują się dużą różnorodnością, od często obserwowanych zmian przetwarzania informacji i ubytków pamięci epizodycznej, do rzadko opisywanych zaburzeń afatycznych⁴⁷ oraz zespołów

amnestycznych.^{48,49} Najczęściej u pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym stwierdza się zaburzenia szybkości przetwarzania informacji, czyli zmianę prędkości, z jaką pacjent może przetworzyć dane w zakresie poszczególnych modalności (np. wzrokowej, słuchowej).⁵⁰⁻⁵⁴ Spowolnienie przetwarzania danych może być niezależne od zaburzeń innych funkcji poznawczych, lecz często wpływa ono na takie składowe, jak pamięć operacyjna, funkcje wykonawcze, zapamiętywanie i przypomnienie. U chorych ze stwardnieniem rozсіяnym obserwuje się często zaburzenia pamięci operacyjnej,⁵⁵⁻⁵⁷ określane jako upośledzenie czasowego przechowywania i przetwarzania informacji, niezbędne do prawidłowego działania złożonych funkcji poznawczych.^{58,59} Z pamięcią operacyjną blisko powiązana jest słowna i wzrokowa pamięć epizodyczna, co wpływa na częstość występowania zaburzeń w tych sferach. W niektórych badaniach podkreśla się, że te właśnie składowe czynności poznawczych ulegają najczęściej uszkodzeniu.¹³ Co więcej, często stwierdza się zaburzenia funkcji wykonawczych.⁶⁰⁻⁶⁶ W ostatnio opublikowanej metaanalizie omawiającej objawy neuropsychiatryczne (nastrój i stan psychiczny, funkcjonowanie ruchowe i funkcje poznawcze) u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozсіяnego ($n=2042$) w porównaniu z grupą kontrolną ($n=1849$) zaobserwowano istotną wielkość efektu dla depresji, epizodycznej pamięci słownej (przypominania) oraz funkcjonowania ruchowego.³ Umiarkowaną wielkość efektu wykazano dla pozostałych składowych funkcji poznawczych, takich jak ogólne zdolności poznawcze, uwaga i funkcje wykonawcze, percepcja, pamięć i uczenie się, funkcje słowne i językowe oraz konstrukcja.³

Funkcje poznawcze wykazują niewielką zależność z tradycyjnymi metodami analizy niesprawności w stwardnieniu rozсіяnym, którą ocenia się zazwyczaj za pomocą rozszerzonej skali niesprawności Kurtzkiego (Expanded Disability Status Scale, EDSS).⁶⁷ Często u chorych z SM stwierdza się istotne zaburzenia funkcji poznawczych przy stosunkowo niewielkiej ogólnej niesprawności (EDSS).⁶⁸⁻⁷¹ Ta niespójność nie zaskakuje, jeżeli bierze się pod uwagę, jak ważnymi składowymi skali EDSS jest ocena zdolności do samodzielnego poruszania się oraz obecność objawów zajęcia rdzenia kręgowego. Ostatnio wykazano, że niektóre aspekty funkcji poznawczych mogą odzwierciedlać postęp choroby w innych jej składowych. Na przykład w jednym z badań stwierdzono związek między szybkością przetwarzania informacji a ogólną zmianą punktacji w EDSS. Wydaje się natomiast, że zaburzenia pamięci postępują niezależnie od innych wykładników aktywności procesu chorobowego i narastania niesprawności, w tym częstości rzutów oraz narastania niesprawności w skali EDSS.⁷² W odpowiedzi na potrzebę precyzyjniejszego określenia stopnia zaburzeń spowodowanych chorobą opracowano skalę MSFC (MS Functional Composite – złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozсіяnym),⁷³ która zawiera także przesiewową ocenę funkcji poznawczych (omawianą bardziej szczegółowo w dalszej części artykułu,

dotyczącej przesiewowych metod oceny). W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się zagadnieniu różnic w obrazie choroby u poszczególnych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Dzięki temu można będzie być może zaobserwować i poddać analizie pewne wzorce objawów, w których jednymi ze składowych są zaburzenia poznawcze.

Związek między zaburzeniami poznawczymi a badaniami neuroobrazowymi

W ostatnich latach, dzięki rozwojowi technik obrazowania, znacznie poszerzyła się wiedza dotycząca zmian neuropatologicznych obserwowanych w stwardnieniu rozsianym. Stwardnienie rozsiane charakteryzuje się obecnością zmian demielinizacyjnych w istocie białej, widocznych w konwencjonalnym badaniu magnetycznego rezonansu (MR) w sekwencji T2. Mimo że coraz więcej jest danych dotyczących zależności między objętością zmian widocznych w sekwencji T2 a występowaniem zaburzeń poznawczych, to związek ten nadal nie jest w pełni wyjaśniony.^{65,74-78}

Stwardnienie rozsiane jest coraz częściej określane jako rozlane uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego. Rozwój neuroobrazowania, który pozwolił na bardziej szczegółowe poznanie zmian neuropatologicznych zachodzących w stwardnieniu rozsianym, przyczynił się do rozpoczęcia wielu badań oceniających związki między zaburzeniami funkcji poznawczych a stanowiącymi ich podłoże zmianami strukturalnymi zlokalizowanymi zarówno w korze mózgu, jak i strukturach podkorowych. Ocena ilościowa globalnego i miejscowego zaniku mózgu w SM za pomocą metod neuroobrazowych wykazuje większą korelację z obecnością zaburzeń poznawczych w porównaniu z pomiarem objętości zmian demielinizacyjnych. Ten parametr może stać się bardziej czułym wskaźnikiem pozwalającym na identyfikację chorych z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych.⁷⁹⁻⁸⁴ Inne zmiany strukturalne, w tym zmiany w pozornie prawidłowej istocie białej, widoczne dzięki takim technikom jak obrazowanie za pomocą tensora dyfuzji, mogą być ściśle powiązane z takimi parametrami, jak zaburzenia poznawcze oraz ze stopniem niepełnosprawności.^{85,86} Coraz więcej uwagi poświęca się ostatnio zmianom w korze nowej w odniesieniu do zaburzeń poznawczych w stwardnieniu rozsianym. W opublikowanych badaniach omawia się związek między ścięciem kory⁸⁷ i obecnością zmian w korze^{88,89} a zaburzeniami funkcji poznawczych w SM.

Ostatnio pojawia się coraz więcej doniesień dotyczących zastosowania nowych technik obrazowania, w tym badań z użyciem czynnościowego rezonansu magnetycznego (fMR), w ocenie zaburzeń poznawczych w stwardnieniu rozsianym. Rozwój tych technik umożliwia pogłębienie wiedzy dotyczącej związku między występowaniem zaburzeń poznawczych

a zmianami neuropatologicznymi, pozwala również na lepsze poznanie zagadnień neuroplastyczności oraz szczegółowych mechanizmów neuronalnych mogących kompensować ubytki funkcji korowych. W dotychczasowych badaniach u pacjentów z SM zaobserwowano zwiększoną aktywność w niektórych obszarach mózgu, które nie wykazywały aktywności u zdrowych osób z grupy kontrolnej. U chorych ze stwardnieniem rozsianym, w odróżnieniu od grupy kontrolnej, wykazano także wzrost aktywności w obszarach powiązanych z wykonywaniem określonych zadań.⁹⁰ Uważa się, że pojawiająca się i (lub) zwiększona aktywność jest wynikiem reorganizacji oraz kompensacyjnego uruchomienia innych obszarów mózgu, co pozwala na zachowanie funkcji poznawczych.^{91,92}

Dotychczas ze względu na ograniczone możliwości oceny zależności między neuroobrazowaniem a zaburzeniami funkcji poznawczych poszukiwano innych przyczyn ich występowania w przebiegu stwardnienia rozsianego. Jednak wraz z rozwojem technik MR znacznie poszerzyła się wiedza dotycząca powiązań między zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym a objawami tej choroby. Postęp wiedzy w tym zakresie pozwala lepiej zrozumieć etiologię zaburzeń poznawczych towarzyszących tej chorobie. Wreszcie, najnowsze osiągnięcia w tej dziedzinie wskazują, że wystąpienie zaburzeń funkcji poznawczych jest czułym wykładnikiem istniejących zmian neuropatologicznych i neurodegeneracyjnych w stwardnieniu rozsianym.

Czynniki ryzyka i mechanizmy ochronne w zaburzeniach funkcji poznawczych w SM

Podobnie jak w innych chorobach neurodegeneracyjnych, coraz więcej badań poświęca się zagadnieniu identyfikacji czynników ryzyka oraz czynników potencjalnie chroniących przed wystąpieniem zaburzeń poznawczych i zmian neurodegeneracyjnych w SM. Badania dotyczące tego zagadnienia zostały zapoczątkowane stosunkowo niedawno. Postęp wiedzy na temat biologicznych (np. genetycznych) i środowiskowych (palenie tytoniu, niedobory witamin) czynników ryzyka oraz czynników protekcyjnych w SM pozwala lepiej poznać potencjalnie możliwe do modyfikacji czynniki ryzyka zaburzeń funkcji poznawczych, a także czynniki chroniące przed zaburzeniami poznawczymi w SM. Poznanymi czynnikami ryzyka są współwystępujące objawy stwardnienia rozsianego, pośrednio lub bezpośrednio wpływające na funkcje poznawcze (np. stres psychiczny, zmęczenie). Pojawiają się także prace doświadczalne oceniające wpływ czynników ochronnych. Celem prowadzonych aktualnie badań jest ocena innych czynników, takich jak rezerwa poznawcza, uznawanych za ochronne w innych chorobach neurodegeneracyjnych.

Czynniki ryzyka

STRES PSYCHICZNY

Depresja, jeden z częstszych objawów występujących w przebiegu stwardnienia rozsianego, wywiera niekorzystny wpływ na sferę poznawczą, zwłaszcza szybkość przetwarzania informacji i funkcje wykonawcze.⁹³⁻⁹⁶ W podłużnych badaniach z udziałem pacjentów z SM bez chorób z kręgu depresji w wywiadzie wykazano, że obniżenie nastroju w chwili zachorowania było niezależnym niekorzystnym rokowniczo czynnikiem wystąpienia w ciągu roku zaburzeń funkcji poznawczych.⁹⁷ Związki między depresją a zaburzeniami funkcji poznawczych są złożone i wzajemne. Pogorszenie funkcji poznawczych może wynikać z objawów depresji (np. brak koncentracji, zaburzenia uwagi i procesu przetwarzania), jednak zarówno depresja, jak i zaburzenia funkcji poznawczych mogą wynikać z podobnego pod względem neuropatologicznym uszkodzenia. W stwardnieniu rozsianym znane są związki między lokalizacją zmian i występowaniem depresji,^{98,99} a współistnienie zaburzeń poznawczych i depresji pozwala wyodrębnić grupę chorych, u których odpowiedź na konwencjonalne leczenie przeciwdepresyjne jest niewielka.¹⁰⁰ Niezbędne są dalsze badania, które pozwolą lepiej zrozumieć mechanizmy molekularne, odpowiedzialne zarówno za występowanie depresji, jak i zaburzeń poznawczych u chorych z SM.

Innym objawem, któremu poświęca się znacznie mniej uwagi, są zaburzenia lękowe. Lęk może wywierać również niekorzystny wpływ na funkcjonowanie poznawcze,¹⁰¹ a w niektórych przypadkach być czynnikiem ryzyka zaburzeń poznawczych, niezależnie od obecności depresji.⁹³ Mimo wspólnego podłoża neuropatologicznego zarówno objawów stresu psychicznego (np. depresji czy lęku), jak i zaburzeń poznawczych, objawy te stanowią niezależny czynnik ryzyka wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych. Konieczne jest więc rozpatrywanie ich w kontekście diagnostyki przesiewowej i bardziej złożonych testów neuropsychologicznych.

BÓL

Do najczęstszych dolegliwości bólowych u chorych z SM należą bóle głowy, bóle mięśniowo-stawowe wtórne do spastyczności, bóle o charakterze neuropatycznym oraz pokrewne dolegliwościom bólowym objawy napadowe. Dolegliwości bólowe w przebiegu stwardnienia rozsianego są często odporne na leczenie zarówno farmakologiczne, jak i fizykoterapię oraz inne metody postępowania. Ból wywiera bezpośredni i pośredni wpływ na funkcjonowanie w sferze poznawczej. Zarówno ostry, jak i przewlekły ból wpływa na koncentrację i uwagę, szybkość przetwarzania informacji oraz utrudnia zapamiętywanie.¹⁰² Pośrednio ból może też wpływać na zmiany nastroju i sprzyjać występowaniu depresji. Leki, takie jak benzodiazepiny, stosowane w leczeniu bólu, mogą wywierać niekorzystny wpływ na funkcjonowanie w sferze poznawczej.¹⁰³

ZMĘCZENIE

Zmęczenie należy do częstych objawów stwardnienia rozsianego. Zaburzenia funkcji poznawczych mogą być wynikiem zarówno zmęczenia fizycznego, jak i intelektualnego. Zmęczenie dotyczące sfery poznawczej określane jest jako pogorszenie funkcjonowania poznawczego w krótkim czasie, na przykład podczas wykonywania testów neuropsychologicznych czy intensywnej pracy w ciągu dnia. Mimo że pacjent nie wykonuje żadnej męczącej pracy fizycznej, obserwuje się pogorszenie funkcjonowania w różnych sferach życia codziennego. Krupp i Elkins¹⁰⁴ wykazali, że w czasie czterogodzinnej sesji u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym dochodzi do pogorszenia pamięci słownej i funkcji wykonawczych. Natomiast u osób zdrowych w takim samym czasie obserwuje się poprawę zarówno pamięci, jak i funkcji wykonawczych, co może być wynikiem uczenia się. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zaleca się dostosowanie tempa wykonywania zadań wymagających wysiłku do indywidualnych możliwości, tak aby wyeliminować niekorzystny wpływ zmęczenia.

Czynniki ochronne

Niezwykle istotnym obszarem badań jest rola rezerwy poznawczej, wpływającej na wiele objawów stwardnienia rozsianego, w tym na zaburzenia funkcji poznawczych. Rezerwa poznawcza odnosi się do założenia, że rozwój intelektualny ma związek z możliwościami mózgu, dlatego objawy neuropsychologiczne rozwijają się wolniej i są mniej nasilone u osób o większym potencjale intelektualnym. Wstępne badania dotyczące tych zagadnień wykazały, że jeżeli podzieli się pacjentów z SM wedle wykładników statusu intelektualnego (np. wykształcenie, wyniki testów wykonywanych przed zachorowaniem), to chorzy z wyższym potencjałem intelektualnym są mniej podatni na zachodzące w tej sferze zmiany, a co za tym idzie, może on stanowić czynnik chroniący przed wystąpieniem zaburzeń poznawczych.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Mimo że prace te mają wiele ograniczeń dotyczących liczby badanych osób oraz metod oceny, mogą one zapoczątkować nowe badania dotyczące rezerwy poznawczej jako potencjalnego czynnika chroniącego przed wystąpieniem zaburzeń poznawczych u chorych ze stwardnieniem rozsianym.

Metody kontroli i oceny zaburzeń poznawczych w stwardnieniu rozsianym

U większości chorych wystarczające będą standardowo stosowane metody oceny funkcji poznawczych. Z wielu przyczyn nie zawsze są one możliwe do stosowania. Wynika to z utrudnienia dostępu do neuropsychologa, kosztów

TABELA 2. POWSZECHNIE STOSOWANE TESTY OCENIAJĄCE ZABURZENIA FUNKCJI POZNAWCZYCH W STWARDNIENIU ROZSIANYM

| | MACFIMS (Minimal Assessment of Cognitive Function in MS) | BRNB (Brief Repeatable Neuropsychological Battery) |
|--|--|--|
| Szybkość przetwarzania/ pamięć operacyjna | Test rytmicznego dodawania bodźców słuchowych (PASAT) Test przyporządkowania symboli cyfrom | Test rytmicznego dodawania bodźców słuchowych (PASAT) Test przyporządkowania symboli cyfrom |
| Uczenie się i pamięć | Kalifornijski test uczenia się językowego II Krótki test pamięci wzrokowo-przestrzennej – wersja poprawiona | Słowny test pamięci Test pamięci przestrzennej 10/36 |
| Percepcja wzrokowa/ orientacja przestrzenna | Test JLO | |
| Funkcje wykonawcze | Test sortowania kart Delisa-Kaplana | |
| Funkcje językowe/inne | Test fluencji słownej | Test fluencji słownej |

kompleksowych badań neuropsychologicznych oraz czasu. Biorąc jednak pod uwagę częstość występowania zaburzeń poznawczych u chorych ze stwardnieniem rozsianym oraz wpływ na ich codzienne funkcjonowanie, konieczne jest wypracowanie standardów postępowania w tym zakresie.

Mimo wielu sposobów i technik oceny tylko nieliczne z metod stosuje się powszechnie i tylko niektóre wydają się wystarczająco czułe do rozpoznawania zaburzeń funkcji poznawczych u chorych z SM (tab. 2). Zestaw neuropsychologicznych testów przesiewowych w stwardnieniu rozsianym (Neuropsychological Screening Battery for MS, NSMBS) został opracowany wspólnie z Cognitive Function Study Group przy Narodowym Stowarzyszeniu Stwardnienia Rozsianego w Stanach Zjednoczonych.¹⁵ Zestaw ten zawiera wiele testów służących do oceny najczęściej spotykanych w stwardnieniu rozsianym zaburzeń sfery poznawczej, takich jak szybkość przetwarzania informacji, pamięć operacyjna, epizodyczna pamięć słowna i wzrokowa oraz fluencja. Następnie na podstawie powyższego zestawu testów opracowano skróconą wersję z pewnymi modyfikacjami (Brief Repeatable Neuropsychological Battery [BRNB], Rao MS, Manual for the Brief, Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis, nieopublikowany rękopis, 1991). BRNB został zaadaptowany w wielu krajach i jest szeroko stosowanym narzędziem powtarzanej w czasie oceny neuropsychologicznej.¹⁰⁸⁻¹¹⁰

Drugą stosowaną metodą jest MACFIMS (Minimal Assessment of Cognitive Function in MS), opracowana w 2001 roku przez zespół ekspertów składający się z psychologów i neuropsychologów, powołany przez Consortium of MS Centers.¹¹¹ Zespół ten opracował zestaw testów neuropsychologicznych, których wykonanie trwa około 90 minut i który wydaje się wartościową i wiarygodną metodą diagnozowania zaburzeń poznawczych w stwardnieniu rozsianym.¹³ MACFIMS składa się z siedmiu testów

neuropsychologicznych oceniających pięć domen poznawczych najczęściej ulegających zaburzeniu w stwardnieniu rozsianym (szybkość przetwarzania/pamięć operacyjna, uczenie się i zapamiętywanie, funkcje wykonawcze, przetwarzanie wzrokowo-przestrzenne i funkcje słowne). Ponadto przy zastosowaniu takich istotnych zmiennych demograficznych, jak wiek, płeć i wykształcenie opracowano dla tego zestawu testów dane normatywne oparte na współczynniku regresji.¹¹²

Dodanie dodatkowych metod oceny neuropsychologicznej do testu oceniającego niesprawność funkcjonalną (MSFC) pozwoliło na szersze spojrzenie na problem niesprawności u chorych ze stwardnieniem rozsianym. MSFC składa się z trzech części, oceniających sprawność kończyny górnej i dolnej oraz funkcje poznawcze: 1) test 9 otworów (9-Hole Peg Test, 9HPT), oceniający niesprawność dłoni i ramienia, 2) czas przejścia 25 stóp (25-Foot Walk, 25FW), oceniający sprawność kończyny dolnych i zdolność do samodzielnego poruszania się, oraz 3) test rytmicznego dodawania bodźców słuchowych (Paced Auditory Serial Addition Test [PASAT3], wersja trzysekundowa).⁷³ PASAT3 jest modyfikacją testu PASAT, opracowanego w celu oceny szybkości przetwarzania bodźców i pamięci operacyjnej. W trakcie wykonywania tego testu badany musi skoncentrować uwagę na pojedynczych cyfrach podczas równoległego przeprowadzania w pamięci złożonych obliczeń.¹¹³ PASAT3 okazał się czuły w ocenie niektórych funkcji poznawczych, które mogą być zaburzone w stwardnieniu rozsianym,¹¹⁴ jednak jego użyteczność jest ograniczona przez wpływ powtarzalności oraz małą czułość oceny progresji zmian.^{115,116} Obserwacje te sugerują, że PASAT3 może nie być wystarczającym narzędziem do przeprowadzania powtarzanych badań i być może w niedalekiej przyszłości ta część MSFC, czy podobnych zestawów testów będzie wymagała zmiany.

Zarówno BRNB, jak i MACFIMS są pośrednimi metodami oceny i są porównywalne pod względem czułości oceny zaburzeń poznawczych w stwardnieniu rozсіяnym.¹¹⁷ Stanowią one kompromis między metodami przesiewowymi a kompleksową oceną neuropsychologiczną. Trwają obecnie prace mające na celu przygotowanie krótkiego, ale czułego testu oceny zaburzeń poznawczych, możliwego do zastosowania w warunkach przyłózkowych. Konwencjonalne metody oceny przyłózkowej są za mało czułe do diagnostyki zaburzeń funkcji poznawczych, charakterystycznych dla stwardnienia rozсіяnego.¹¹⁸ Dlatego konieczne jest opracowanie innych metod możliwych do stosowania w rutynowej praktyce klinicznej, które będą pomocne w identyfikacji pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych. Jedną z nich jest SDMT (Symbol Digit Modalities Test),¹¹⁹ oceniający szybkość przetwarzania informacji, którego przeprowadzenie trwa około 2 minuty, a efekt powtarzalności jest niewielki.¹²⁰ Wynik 55 punktów lub mniej w skali SDMT identyfikuje do 72% pacjentów z zaburzeniami poznawczymi w przebiegu SM z czułością 0,82 i swoistością 0,60.¹²¹

Innym sposobem oceny zaburzeń funkcji poznawczych w stwardnieniu rozсіяnym jest stosowanie kwestionariuszy samooceny pacjenta lub oceny przez opiekuna, co pozwala na określenie postrzegania tych zaburzeń przez samego chorego. Najczęściej w tym celu używa się neuropsychologicznego kwestionariusza przesiewowego (Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire, MSNQ)¹²² oraz kwestionariusza postrzegania deficytów (Perceived Deficits Questionnaire, PDQ),¹²³ będącego częścią składową testu oceny jakości życia (MS Quality of Life Inventory, MSQLI). Metody te dobrze korelują z zaburzeniami poznawczymi w stwardnieniu rozсіяnym, niezdolnością do pracy i obrazem MR.¹³ Istotne, że metody samooceny wykazują większą korelację z nasileniem objawów depresji niż wynikami testów neuropsychologicznych, co należy brać po uwagę przy ich przeprowadzaniu oraz interpretowaniu wyników.¹⁸

Mimo wspomnianych ograniczeń metody samooceny i oceny przez opiekuna odgrywają istotną rolę w praktyce klinicznej i warto brać je pod uwagę w diagnostyce zaburzeń funkcji poznawczych. Pozwalają one na ocenę postrzegania przez pacjenta jego problemów w tej sferze i są pomocne w wykrywaniu łagodnych zaburzeń poznawczych zauważanych przez chorego, a często niemożliwych do stwierdzenia za pomocą przeprowadzanych testów. Dodatkowo porównanie samooceny dokonywanej przez chorego i oceny ze strony jego opiekuna z wynikami testów neuropsychologicznych może dostarczyć ważnych informacji na temat wglądu chorego w jego funkcjonowanie.¹²⁴ Podsumowując, łączne stosowanie metod samooceny i postrzegania istniejących zaburzeń poznawczych oraz skal używanych w diagnozowaniu depresji może być pomocne w identyfikacji pacjentów, którzy będą wymagali skierowania na bardziej złożone badania neuropsychologiczne i (lub) ocenę przesiewową stanu psychicznego.

Inne czynniki związane z zaburzeniami funkcji poznawczych: stwardnienie rozсіяne u dzieci i niektóre aspekty neuropsychologiczne

U 2-5% osób ze stwardnieniem rozсіяnym choroba rozpoczyna się w dzieciństwie.^{125,126} Niewiele prowadzonych badań dotyczy zaburzeń funkcji poznawczych w SM u dzieci. Pacjenci w tej grupie wiekowej mogą być szczególnie podatni na występowanie zaburzeń w tej sferze, ponieważ zmiany neuropatologiczne w stwardnieniu rozсіяnym (w tym proces zapalny, zwiększona przepuszczalność bariery krew-mózg, zanik i demielinizacja) zachodzą równolegle z rozwojem układu nerwowego.¹²⁷ Większość danych dotyczących zaburzeń funkcji poznawczych u dzieci pochodzi z pojedynczych opisów przypadków lub nielicznych obserwacji klinicznych.^{45,128-131} Badania te mają ograniczoną wartość, co wynika z niewielkiej liczby pacjentów, braku grup kontrolnych oraz niejednorodnych metod oceny. Szacuje się, że u co najmniej 1/3 dzieci i nastolatków ze stwardnieniem rozсіяnym mogą wystąpić zaburzenia funkcji poznawczych.¹³⁰⁻¹³⁴ Zaburzenia poznawcze w tej grupie wiekowej są podobne jak u dorosłych i dotyczą przede wszystkim pamięci, uwagi i szybkości przetwarzania informacji oraz niektórych aspektów funkcji wykonawczych. Ze względu na początek choroby w dzieciństwie zaburzenia poznawcze mogą mieć jednak szerszy zakres i obejmować także inne sfery, takie jak funkcje językowe i ogólnie pojmowaną inteligencję. Na przykład u dzieci ze stwardnieniem rozсіяnym obserwowano zaznaczone deficyty funkcji językowych, które niezwykle rzadko występują u dorosłych pacjentów.¹³⁵

Niewiele badań podłużnych jest poświęconych zaburzeniom funkcji poznawczych u dzieci i nastolatków ze stwardnieniem rozсіяnym. MacAllister i wsp.¹³⁶ dwukrotnie poddali 12 dzieci i nastolatków ze stwardnieniem rozсіяnym badaniu neuropsychologicznemu przeprowadzonemu w odstępie około 8 miesięcy. W pierwszym badaniu u wszystkich z wyjątkiem dwóch chorych zaobserwowano obniżenie punktacji przynajmniej w jednym z testów. W badaniu kontrolnym punktacja była niższa już w kilku testach. Stwierdzono ponadto związek między wyjściową punktacją w skali EDSS a występowaniem zaburzeń funkcji poznawczych. Badacze włoscy obserwowali grupę dzieci ze stwardnieniem rozсіяnym przez dwa lata,¹³⁷ wstępnie stwierdzając pogorszenie funkcji neuropsychologicznych u większości (tj. 70%) z nich. Grupa ta była poważnie leczona lekami modyfikującymi przebieg choroby, a obraz MR pozostawał stosunkowo stabilny.

Niezbędne są wieloosrodkowe badania podłużne dotyczące stwardnienia rozсіяnego u dzieci. Istotne jest określenie sposobu, w jaki przebiegają zaburzenia funkcji poznawczych

w tej grupie chorych, jak również związku między zmianami w sferze poznawczej a jej rozwojem.

Inaczej niż u dorosłych, zaburzenia poznawcze u dzieci ze stwardnieniem rozsianym wydają się powiązane ze stopniem niesprawności i liczbą rzutów choroby.¹³⁶ Nie jest jasne, jak stwardnienie rozsiane może zaburzać lub utrudniać prawidłowy rozwój funkcji poznawczych. Trudno jest także stwierdzić, jak zaburzenia poznawcze wpływają na kształcenie i przebieg pracy zawodowej. Prowadzone są obecnie badania kliniczne, które mogą pomóc w zrozumieniu zagadnień stwardnienia rozsianego u dzieci.

Leczenie zaburzeń funkcji poznawczych w SM

W leczeniu zaburzeń funkcji poznawczych towarzyszących stwardnieniu rozsianemu rozważa się stosowanie kilku metod zarówno farmakologicznych, jak i niefarmakologicznych. Od kilku lat przedmiotem badań jest wpływ leków modyfikujących przebieg choroby (disease-modifying therapies, DMT) na zmniejszenie zaburzeń poznawczych. Leki te mogą być korzystne, zapobiegając powstawaniu nowych zmian lub hamując neurodegenerację. Wykazano to w badaniach będących retrospektywnymi analizami randomizowanych prób klinicznych z zastosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby. Celem tych prób było ustalenie wpływu DMT na pojawianie się nowych zmian demielinizacyjnych, zmniejszenie częstości rzutów choroby oraz wydłużenie czasu do rozwoju niesprawności, nie oceniano w nich natomiast pojawienia się zaburzeń funkcji poznawczych (np. nie oceniano chorych pod tym kątem przed włączeniem do badania). Wstępną próbę oceny tego zagadnienia podjęli Fischer i wsp.,¹³⁸ którzy przeprowadzili retrospektywną analizę danych uzyskanych w trakcie trwającego 24 miesiące randomizowanego badania klinicznego oceniającego interferon beta-1a (IFNβ1a). W porównaniu z grupą kontrolną u pacjentów otrzymujących lek zaobserwowano poprawę niektórych funkcji poznawczych oraz brak pogorszenia w pozostałych. W badaniach oceniających interferon beta-1b (IFNβ1b) również stwierdzono pewną poprawę funkcji poznawczych.^{139,140} Natomiast w badaniach oceniających octan glatirameru, jak dotąd nie wykazano korzystnego wpływu na sferę poznawczą.¹⁴¹ Kappos i wsp. stwierdzili poprawę w testach PASAT w grupie pacjentów z CIS i stwardnieniem rozsianym, leczonych we wczesnym okresie choroby interferonem beta-1b, poprawa ta utrzymywała się w czasie obserwacji trwającej od roku do 3 lat.¹⁴² W niedawno opublikowanym badaniu z udziałem 39 pacjentów otrzymujących natalizumab również wykazano poprawę funkcji poznawczych, jednak ze względu na metodologię (badanie nie było randomizowane i nie miało grupy kontrolnej) wyniki te nie mogą być w pełni wiarygodne.¹⁴³ Ustalenia dotyczące wpływu DMT na funkcje poznawcze

u chorych z SM muszą być przyjmowane z ostrożnością, ponieważ uzyskane dane pochodzą z retrospektywnej analizy badań pierwotnie zaprojektowanych w innym celu i oceniających inne punkty końcowe, w których nie prowadzono doboru pacjentów z uwzględnieniem sfery poznawczej. Ponadto niektóre z nich nie były kontrolowanymi próbami klinicznymi. W badaniu obserwacyjnym COGIMUS (Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis) oceniającym zaburzenia funkcji poznawczych u chorych ze stwardnieniem rozsianym pacjentom, u których nie stosowano dotychczas DMT, podawano IFNβ1a w dawce 22 μg podskórnie 3 razy w tygodniu (40,5%), IFNβ1a w dawce 44 μg 3 razy w tygodniu (42,9%), IFNβ1a podawany domięśniowo (11,6%) oraz IFNβ1b podskórnie (4,9%). Stwierdzono, że funkcje poznawcze u wszystkich chorych pozostawały na stabilnym poziomie w ciągu 3 lat obserwacji. Nieznaczną poprawę zaobserwowano w grupie pacjentów leczonych interferonem IFNβ1a podawanym podskórnie, a nieco wyraźniejszą u chorych otrzymujących większe dawki leku. Ponownie, ze względu na brak grupy kontrolnej trudno jest wyciągnąć wnioski inne niż sugestia, że DMT być może mogą wywierać ochronny wpływ na funkcje poznawcze u chorych ze stwardnieniem rozsianym.

Oprócz badań poświęconych lekom modyfikującym przebieg choroby, oceniano także wpływ środków stosowanych w leczeniu zaburzeń poznawczych w przebiegu chorób neurodegeneracyjnych. Pierwszym lekiem, którego skuteczność badano w stwardnieniu rozsianym, był donepezyl, pierwszy inhibitor acetylocholinesterazy zarejestrowany w leczeniu otępienia. Chrostodoulou i wsp.¹⁴⁴ postawili hipotezę, że uszkodzenie odpowiednich struktur przez zmiany demielinizacyjno-zapalne oraz degeneracyjne może prowadzić do uszkodzenia w obrębie dróg cholinergicznyc i deficytu cholinergicznego. Wstępne randomizowane próby kliniczne oceniające skuteczność donepezylu w zaburzeniach funkcji poznawczych w przebiegu stwardnienia rozsianego przyniosły obiecujące wyniki zarówno w testach neuropsychologicznych, jak i opinii chorych oraz lekarzy.^{144,145} Memantyna jest antagonistą receptora NMDA (kwas N-metylo D-asparaginowy, glutaminian) zarejestrowany w chorobie Alzheimer'a. Ponieważ w SM obserwuje się zaburzenia transportu glutaminianów, Lovera i wsp.¹⁴⁶ postawili hipotezę, że memantyna może być skuteczna, ponieważ ułatwia przekazywanie sygnałów między neuronami oraz obniża stężenie neurotoksycznego glutaminianu w przestrzeni pozakomórkowej. Autorzy przeprowadzili randomizowane badanie kliniczne z podawaniem memantyny 114 chorym na stwardnienie rozsiane. W krótkim czasie obserwacji (12 tygodni) nie stwierdzono jednak żadnej poprawy klinicznej. Gingko biloba stał się przedmiotem zainteresowania w terapii chorób neurodegeneracyjnych. W niewielkim randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem chorych ze stwardnieniem rozsianym wykazano umiarkowany wpływ widoczny w niektórych testach oceniających szybkość hamowania i przetwarzania.¹⁴⁷ W randomizowanych kontrolowanych próbach oceniano

także leki stosowane w chorobach przebiegających z zaburzeniami koncentracji i uwagi (metylofenidat w jednej dawce) oraz zmęczeniu (amantadyna i pemolina), stwierdzając ich umiarkowane działanie.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Obiecujące wydają się badania nad innymi środkami zarejestrowanymi do leczenia zaburzeń funkcji poznawczych. Dotychczas w badaniach tych wykorzystywano metodologię podobną do stosowanej w próbach klinicznych dotyczących funkcji poznawczych, prowadzonych w innych chorobach o szybszym i postępującym przebiegu (np. choroba Alzheimera). Biorąc pod uwagę stosunkowo wolniejszy przebieg stwardnienia rozсіяnego i związanych z nim zaburzeń poznawczych przyszłe randomizowane badania kliniczne o dłuższym czasie obserwacji (np. 2-3 lata) lub obejmujące pacjentów we wczesnej fazie choroby mogą dostarczyć wielu nowych danych nie tylko na temat skuteczności tych leków w terapii, lecz również ich działania neuroprotektynowego spowalniającego rozwój zaburzeń w tej sferze.

Postępowanie nefarmakologiczne

W leczeniu zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu stwardnienia rozсіяnego pomocne są także rehabilitacja i odpowiednie techniki terapeutyczne. Podobnie jak w przypadku leczenia farmakologicznego przeprowadzono kilka randomizowanych badań oceniających techniki rehabilitacji poznawczej. Wcześniejsze badania budzą wiele zastrzeżeń ze względu na ich metodologię, w tym brak kontrolowanych prób klinicznych i grup kontrolnych oraz opieranie się na opisach pojedynczych przypadków, co skutkuje niejednoznacznymi wynikami. Nowsze badania poświęcone terapiom ukierunkowanym na zaburzenia funkcji poznawczych występujące w stwardnieniu rozсіяnym przyniosły bardziej obiecujące wyniki.¹⁵¹ W jednym z randomizowanych badań z udziałem 20 pacjentów przebywających w zakładzie opiekuńczo-leczniczym nie wykazano wpływu metody opartej na „książce pamięci”. Niekorzystny rezultat badania może wynikać z braku swoistości ocenianej metody oraz doboru pacjentów bez uwzględnienia rodzaju zaburzeń funkcji poznawczych. Solari i wsp.¹⁵² oceniali wspomaganą komputerowo metodę, mającą poprawiać pamięć i uwagę, lecz nie wykazali istotnych różnic między grupą poddawaną terapii a grupą kontrolną. Chiaravalotti i wsp.¹⁵¹ przeprowadzili randomizowane kontrolowane badanie z zastosowaniem zmodyfikowanej techniki uczenia pamięci, mającej poprawiać pamięć i uczenie się. Wykazali oni poprawę zwłaszcza w grupie chorych ze stwardnieniem rozсіяnym i zaburzeniami pamięci o co najmniej umiarkowanym nasileniu. Korzystny wynik badania przeprowadzonego przez Chiaravalottiego i wsp. może mieć kilka przyczyn: po pierwsze, było to pierwsze randomizowane badanie kliniczne uwzględniające ilościową metodę oceny, po drugie, oceniana doświadczalna metoda miała podstawy teoretyczne i poprawę wykazano także u chorych z innymi chorobami (np. w pourazowych uszkodzeniach mózgu), po

trzecie, doboru chorych dokonywano z uwzględnieniem rodzaju zaburzeń funkcji poznawczych. Jak wynika z przeglądu dokonanego przez O'Briena,¹⁵³ badania dotyczące leczenia zaburzeń poznawczych w stwardnieniu rozсіяnym znajdują się na razie we wczesnym stadium, lecz wstępne wyniki są zachęcające. Aby móc ocenić przydatność tego rodzaju metod terapeutycznych w SM potrzebne są dalsze badania uwzględniające podobne założenia metodologiczne, rygorystycznie przestrzegane. Ponadto dotychczas poddawano ocenie w zaledwie kilku próbach jedynie zaburzenia pamięci i uczenia się, natomiast nie badano innych powszechnie występujących zaburzeń, w tym szybkości przetwarzania informacji. Wreszcie, istotną kwestią jest rozważenie długoterminowego utrzymania osiągniętych korzyści. Należy brać pod uwagę wydłużenie czasu trwania badań klinicznych oceniających środki farmakologiczne. Pozwoli to na pełniejszą ocenę możliwości zastosowania badanych leków praktyce klinicznej.

Podsumowanie

W ostatnich latach wiele uwagi poświęcono poważnym następstwom zaburzeń funkcji poznawczych w stwardnieniu rozсіяnym. Nowoczesne techniki neuroobrazowania pozwoliły na ocenę powiązań między zmianami w mózgu a zachowaniem u chorych na stwardnienie rozсіяne. Przyczyniło się to do lepszego poznania zarówno charakteru zmian neurodegeneracyjnych, jak i możliwości procesów kompensacyjnych mogących sprzyjać procesom naprawczym w mózgu. Obecnie prowadzone są badania poświęcone możliwym do modyfikacji czynnikom ochronnym. Pozwoli to na identyfikację pacjentów będących w grupie ryzyka rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych oraz przyczyni się być może do uchronienia ich przed narastaniem tych zaburzeń. I wreszcie, choć nie zostały jeszcze zakończone duże, dobrze kontrolowane randomizowane badania kliniczne, poświęcone zaburzeniom poznawczym w stwardnieniu rozсіяnym, istnieje wiele farmakologicznych i pozafarmakologicznych metod terapeutycznych, które mogą w przyszłości okazać się pomocne w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym.

Artykuł z *Neurologic Clinics of North America* (Volume 29, Issue 2, Pages 507-525, May 2011, Laura J. Julian, PhD) jest publikowany za zgodą Elsevier Inc., New York, New York, USA.

Tłumaczenie Medical Tribune Polska. Autorzy, licencjonodawca, Elsevier Inc., i wydawca, Medical Tribune Polska, nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług, ani stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

PIŚMIENNICTWO

1. Charcot JM. Lectures on diseases of the nervous system. London: New Sydenham Society; 1877.
2. Butler MA, Corboy JR, Filley CM. How the conflict between American psychiatry and neurology delayed the appreciation of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Neuropsychol Rev* 2009;19:399-410.

3. Prakash RS, Snook EM, Lewis JM, et al. Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler* 2008;14(9):1250–61.
4. Parsons OA, Stewart KD, Arenberg D. Impairment of abstracting ability in multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis* 1957;125(2):221–5.
5. Surridge D. An investigation into some psychiatric aspects of multiple sclerosis. *Br J Psychiatry* 1969;115:749–64.
6. Staples D, Lincoln B. Intellectual impairment in multiple sclerosis and relation to functional abilities. *Rheumatol Rehabil* 1979;18(3):153–60.
7. Bertrando P, Maffei C, Ghezzi A. A study of neuropsychological alterations in multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Belg* 1983;83(1):13–21.
8. 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):103–10.
9. Rao SM, Hammeke TA, McQuillen MP, et al. Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1984;41(6):625–31.
10. Medaer R, De Smedt L, Swerts M, et al. Use of rating scales to reflect cognitive and mental functioning in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 1984;101: 65–7.
11. Lyon-Caen O, Jouvent R, Hauser S, et al. Cognitive function in recent-onset demyelinating diseases. *Arch Neurol* 1986;43(11):1138–41.
12. Peyser JM, Edwards KR, Poser CM, et al. Cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1980;37(9):577–9.
13. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc* 2006;12(4):549–58.
14. Potagas C, Glogkaraki E, Koutsis G, et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci* 2008;267(1/2): 100–6.
15. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction [see comments]. *Neurology* 1991;41(5): 685–91.
16. McIntosh-Michaelis SA, Roberts MH, Wilkinson SM, et al. The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. *Br J Clin Psychol* 1991;30(Pt 4):333–48.
17. Stoquart-ELSankari S, Pe´rin B, Lehmann P, et al. Cognitive forms of multiple sclerosis: report of a dementia like. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112(3): 258–60.
18. Julian L, Merluzzi NM, Mohr DC. The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13(1):81–6.
19. Leritz E, Brandt J, Minor M, et al. “Subcortical” cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *J Int Neuropsychol Soc* 2000; 6(7):821–5.
20. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning [see comments]. *Neurology* 1991; 41(5):692–6.
21. Smith MM, Arnett PA. Factors related to employment status changes in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11(5):602–9.
22. Glanz BI, Healy BC, Rintell DJ, et al. The association between cognitive impairment and quality of life in patients with early multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2010;290(1/2):75–9.
23. Basso MR, Candilis PJ, Johnson J, et al. Capacity to make medical treatment decisions in multiple sclerosis: a potentially remediable deficit. *J Clin Exp Neuropsychol* 2010;32(10):1050–61.
24. Schultheis MT, Garay E, DeLuca J. The influence of cognitive impairment on driving performance in multiple sclerosis. *Neurology* 2001;56(8):1089–94.
25. Marcotte TD, Rosenthal TJ, Roberts E, et al. The contribution of cognition and spasticity to driving performance in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89(9):1753–8.
26. Beatty WW, Blanco CR, Wilbanks SL, et al. Demographic, clinical, and cognitive characteristics of multiple sclerosis patients who continue to work. *J Neurol Rehabil* 1995;9:167–73.
27. Julian LJ, Vella L, Vollmer T, et al. Employment in multiple sclerosis. Exiting and re-entering the work force. *J Neurol* 2008;255(9):1354–60.
28. Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346(3): 158–64.
29. Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, et al. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Brain* 1993;116(Pt 1):135–46.
30. Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67(6):968–72.
31. 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(1):124–7.
32. Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(4):443–6.
33. Callanan MM, Logsdail SJ, Ron MA, et al. 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):361–74.
34. Feinstein A, Youl B, Ron M. Acute optic neuritis: a cognitive and magnetic resonance imaging study. *Brain* 1992;115(5):1403–15.
35. 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* 1992;55(10):869–76.
36. Staff NP, Lucchinetti CF, Keegan BM. Multiple sclerosis with predominant, severe cognitive impairment. *Arch Neurol* 2009;66(9):1139–43.
37. Denney DR, Sworowski LA, Lynch SG. Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2005;20(8):967–81.
38. Gaudino EA, Chiaravalloti ND, DeLuca J, et al. A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001;14(1):32–44.
39. Smestad C, Sandvik L, Landrø NI, et al. Cognitive impairment after three decades of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2009;17(3):499–505.
40. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, et al. Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *J Neurol Sci* 2006;245(1/2):187–94.
41. Wachowius U, Talley M, Silver N, et al. Cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005; 27(1):65–77.
42. Kraus JA, Schu¨tze C, Brokate B, et al. Discriminant analysis of the cognitive performance profile of MS patients differentiates their clinical course. *J Neurol* 2005;252(7):808–13.
43. Kujala P, Portin R, Ruitiainen J. The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow-up. *Brain* 1997;120(2):289–97.
44. 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):1157–61.
45. 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):168–72.
46. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, et al. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001;58(10): 1602–6.
47. Arnett PA, Rao SM, Hussain M, et al. Conduction aphasia in multiple sclerosis: a case report with MRI findings. *Neurology* 1996;47(2):576–8.
48. Vighetto A, Charles N, Salzman M, et al. Korsakoff’s syndrome as the initial presentation of multiple sclerosis. *J Neurol* 1991;238(6):351–4.
49. Zarei M, Chandran S, Compston A, et al. Cognitive presentation of multiple sclerosis: evidence for a cortical variant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(7): 872–7.
50. Archibald CJ, Fisk JD. Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000;22(5):686–701.
51. DeLuca J, Johnson SK, Natelson BH. Information processing efficiency in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1993;50(3):301–4.
52. 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):661–3.
53. 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.
54. 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.
55. Foong J, Rozewicz L, Davie CA, et al. Correlates of executive function in multiple sclerosis: The use of magnetic resonance spectroscopy as an index of focal pathology. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11:45–50.
56. Ruchkin DS, Grafman J, Krauss GL, et al. Event-related brain potential evidence for a verbal working memory deficit in multiple sclerosis. *Brain* 1994;117(Pt 2): 289–305.

57. Wishart H, Sharpe D. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis: a quantitative review. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997;19(6):810–24.
58. Baddeley A. Exploring the central executive. *Q J Exp Psychol* 1996;49A(1):5–28.
59. Baddeley AD, Hitch GJ. Working memory. In: Bower GH, editor. *The psychology of learning and motivation*. San Diego: Academic Press; 1974. p. 47–90.
60. Rao S. Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *J Clin Exp Neuropsychol* 1986;8(5):503–42.
61. Beatty WW, Goodkin DE, Beatty PA, et al. Frontal lobe dysfunction and memory impairment in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Brain Cogn* 1989;11(1):73–86.
62. Thornton AE, Raz N. Memory impairment in multiple sclerosis: a quantitative review. *Neuropsychology* 1997;11(3):357–66.
63. Zakzanis K. Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Arch Clin Neuropsychol* 2000;15(2):115–36.
64. Baso MR, Beason-Hazen S, Lynn J, et al. Screening for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996;53:980–4.
65. Rovaris M, Filippi M, Falautano M, et al. Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50:1601–8.
66. DeLuca J, Barbieri-Berger S, Johnson SK. The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994;16:183–9.
67. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444–52.
68. Haase CG, Tinnefeld M, Lienemann M, et al. Depression and cognitive impairment in disability-free early multiple sclerosis. *Behav Neurol* 2003;14(1/2):39–45.
69. 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.
70. Ruggieri RM, Palermo R, Vitello G, et al. Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS < or 5.3.5. *Acta Neurol Scand* 2003;108(5):323–6.
71. Franklin GM, Heaton RK, Nelson LM, et al. Correlation of neuropsychological and MRI findings in chronic/progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1988;38:1826–9.
72. Duque B, Sepulcre J, Bejarano B, et al. Memory decline evolves independently of disease activity in MS. *Mult Scler* 2008;14(7):947–53.
73. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999;122(Pt 5):871–82.
74. Tiemann L, Penner IK, Haupts M, et al. Cognitive decline in multiple sclerosis: impact of topographic lesion distribution on differential cognitive deficit patterns. *Mult Scler* 2009;15(10):1164–74.
75. 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):161–6.
76. Swirsky-Sacchetti T, Mitchell DR, Seward J, et al. Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis. *Neurology* 1992;42(7):1291–5.
77. PAArnett, Rao SM, Bernardin L, et al. Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1994;44(3 Pt 1):420–5.
78. Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, et al. Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain* 1997;120(1):15–26.
79. Benedict R, Bakshi R, Simon JH, et al. Frontal cortex atrophy predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14(1):44–51.
80. Parmenter BA, Zivadinov R, Kerényi L, 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):215–23. *Cognitive Functioning in Multiple Sclerosis* 52.
81. 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):760–8.
82. Brass SD, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, et al. Cognitive impairment is associated with subcortical magnetic resonance imaging grey matter T2 hypointensity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12(4):437–44.
83. Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D, et al. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(6):773–80.
84. Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, et al. Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004;63(1):89–93.
85. Fink F, Eling P, Rischkau E, et al. The association between California Verbal Learning Test performance and fibre impairment in multiple sclerosis: evidence from diffusion tensor imaging. *Mult Scler* 2010;16(3):332–41.
86. Tedeschi G, Lavorgna L, Russo P, et al. Brain atrophy and lesion load in a large population of patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65(2):280–5.
87. Calabrese M, Rinaldi F, Mattisi I, et al. Widespread cortical thinning characterizes patients with MS with mild cognitive impairment. *Neurology* 2010;74(4):321–8.
88. 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):1144–50.
89. Roosendaal SD, Moraal B, Pouwels PJ, et al. Accumulation of cortical lesions in MS: relation with cognitive impairment. *Mult Scler* 2009;15(6):708–14.
90. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7(12):1139–51.
91. Filippi M, Rocca MA. Cortical reorganization in patients with MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(8):1087–9.
92. Wishart HA, Saykin AJ, McDonald BC, et al. Brain activation patterns associated with working memory in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2004;62(2):234–8.
93. Julian LJ, Arnett PA. Relationships among anxiety, depression, and executive functioning in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol* 2009;23(5):1–11.
94. Arnett PA. Speed of presentation influences story recall in college students and persons with multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19(4):507–23.
95. Arnett PA, Higginson CI, Randolph JJ. Depression in multiple sclerosis: relationship to planning ability. *J Int Neuropsychol Soc* 2001;7(6):665–74.
96. Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, et al. Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity. *Neuropsychology* 1999;13(4):546–56.
97. Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, et al. Negative affect predicts subsequent cognitive change in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2009;15(1):53–61.
98. Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D, et al. Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol* 2001;248(5):416–21.
99. Zorzon M, Zivadinov R, Nasuelli D, et al. Depressive symptoms and MRI changes in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2002;9(5):491–6.
100. Julian LJ, Mohr DC. Cognitive predictors of response to treatment for depression in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18(3):356–63.
101. Stenager E, Knudsen L, Jensen K. Multiple sclerosis: correlation of anxiety, physical impairment and cognitive dysfunction. *Ital J Neurol Sci* 1994;15(2):97–101.
102. Hart RP, Martelli MF, Zasler ND. Chronic pain and neuropsychological functioning. *Neuropsychol Rev* 2000;10(3):131–49.
103. Brown RT, Zuelsdorff M, Fleming M. Adverse effects and cognitive function among primary care patients taking opioids for chronic nonmalignant pain. *J Opioid Manag* 2006;2(3):137–46.
104. Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology* 2000;55:934–9.
105. Sumowski JF, Chiaravalloti N, DeLuca J. Cognitive reserve protects against cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2009;31(8):913–26.
106. Sumowski JF, Chiaravalloti N, Wylie G, et al. Cognitive reserve moderates the negative effect of brain atrophy on cognitive efficiency in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2009;15(4):606–12.
107. 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(Pt 2):362–74.
108. Sepulcre J, Vanotti S, Herná'ndez R, et al. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Mult Scler* 2006;12(2):187–95.
109. Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE, et al. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Mult Scler* 2001;7(4):263–7.
110. Scherer P, Baum K, Bauer H, et al. Normalization of the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N) for German-speaking regions. Application

- in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis patients. *Nervenarzt* 2004;75(10):984–90 [in German].
111. Benedict R, Fischer JS, Archibald CJ, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: A consensus approach. *Clin Neuropsychol* 2002;16(3): 381–97.
 112. Parmenter BA, Testa SM, Schretlen DJ, et al. The utility of regression-based norms in interpreting the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc* 2010;16(1):6–16.
 113. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. 3rd edition. Oxford (UK): Oxford University Press; 2006.
 114. Wim Van H, Guy N, Alexander L, et al. Correlation of cognitive dysfunction and diffusion tensor MRI measures in patients with mild and moderate multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 2010;31(6):1492–8.
 115. Polman CH, Rudick RA. The multiple sclerosis functional composite: a clinically meaningful measure of disability. *Neurology* 2010;74(Suppl 3): S8–15.
 116. Bosma L, Kragt JJ, Brieva L, et al. Progression on the Multiple Sclerosis Functional Composite in multiple sclerosis: what is the optimal cut-off for the three components? *Mult Scler* 2010;16(7):862–7.
 117. Strober L, Englert J, Munschauer F, et al. 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.
 118. Aupperle RL, Beatty WW, Shelton Fde N, et al. Three screening batteries to detect cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002;8(5): 382–9.
 119. Smith A. Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Manual (revised). Los Angeles (CA): Western Psychological Services; 1982. Cognitive Functioning in Multiple Sclerosis 52.
 120. Benedict RH, Duquin JA, Jurgensen S, et al. Repeated assessment of neuropsychological deficits in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test and the MS Neuropsychological Screening Questionnaire. *Mult Scler* 2008;14(7):940–6.
 121. Parmenter BA, Weinstock-Guttman B, Garg N, et al. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test. *Multiple Sclerosis* 2007;13(1):52–7.
 122. Benedict RH, Cox D, Thompson LL, et al. Reliable screening for neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10(6):675–8.
 123. Sullivan JLL, Edgley K, Dehoux E. A survey of multiple sclerosis. Part 1: Perceived cognitive problems and compensatory strategy use. *Can J Rehabil* 1990;4:99–105.
 124. Marrie RA, Chelune GJ, Miller DM, et al. Subjective cognitive complaints relate to mild impairment of cognition in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11(1): 69–75.
 125. Duquette P, Murray TJ, Pleines J, et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients. *J Pediatr* 1987;111(3):359–63.
 126. Ghezzi A, Deplano V, Faroni J, et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Mult Scler* 1997;3(1):43–6.
 127. Fields RD. White matter in learning, cognition and psychiatric disorders. *Trends Neurosci* 2008;31(7):361–70.
 128. Bye AM, Kendall B, Wilson J. Multiple sclerosis in childhood: a new look. *Dev Med Child Neurol* 1985;27(2):215–22.
 129. Dale RC, de Sousa C, Chong WK, et al. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000;123(Pt 12):2407–22.
 130. Banwell BL, Anderson PE. The cognitive burden of multiple sclerosis in children. *Neurology* 2005;64(5):891–4.
 131. MacAllister WS, Belman AL, Milazzo M, et al. Cognitive functioning in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;64(8):1422–5.
 132. Semel E, Wiig EH, Secord WA. Clinical evaluation of language fundamentals - 3. San Antonio (TX): Psychological Corporation a Pearson Brand; 1995.
 133. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, et al. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology* 2008;70(20):1891–7.
 134. Portaccio E, Goretti B, Lori S, et al. The brief neuropsychological battery for children: a screening tool for cognitive impairment in childhood and juvenile multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15(5):620–6.
 135. Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S. The Boston Naming test. 2nd edition. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983.
 136. MacAllister WS, Christodoulou C, Milazzo M, et al. Longitudinal neuropsychological assessment in pediatric multiple sclerosis. *Dev Neuropsychol* 2007; 32(2):625–44.
 137. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, et al. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up. *Neurology* 2010;75(13): 1134–40.
 138. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Ann Neurol* 2000;48(6):885–92.
 139. Barak Y, Achiron A. Effect of interferon-beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2002;47(1):11–4.
 140. 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):1463–8.
 141. Weinstein A, Schwid SR, Schiffer RB, et al. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Arch Neurol* 1999;56:319–24.
 142. 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):987–97.
 143. Mattioli F, Stampatori C, Bellomi F, et al. Natalizumab efficacy on cognitive impairment in MS. *Neurol Sci* 2010;1–3.
 144. Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, et al. Effects of donepezil on memory and cognition in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006;245(1/2):127–36.
 145. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, et al. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology* 2004;63(9): 1579–85.
 146. Lovera JF, Frohman E, Brown TR, et al. Memantine for cognitive impairment in multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. *Mult Scler* 2010; 16(6):715–23.
 147. Lovera J, Bagert B, Smoot K, et al. Ginkgo biloba for the improvement of cognitive performance in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Mult Scler* 2007;13(3):376–85.
 148. Harel Y, Appleboim N, Lavie M, et al. Single dose of methylphenidate improves cognitive performance in multiple sclerosis patients with impaired attention process. *J Neurol Sci* 2009;276(1/2):38–40.
 149. Geisler MS, Sliwinski M, Coyle PK, et al. The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996;53:185–8.
 150. Cohen RA, Fisher M. Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1989;46(6):676–80.
 151. Chiaravalloti 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):58–68.
 152. Solari A, Filippini G, Gasco P, et al. Physical rehabilitation has a positive effect on disability in multiple sclerosis. *Neurology* 1999;52:57–62.
 153. O'Brien CP. Review. Evidence-based treatments of addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008;363(1507):3277–86.