

# EFEKT IMUNOMODULAČNEJ LIEČBY NA KOGNITÍVNE FUNKCIE U PACIENTOV S ROZTRÚSENOU SKLERÓZOU

I. časť: Poruchy kognitívnych funkcií u pacientov s roztrúsenou sklerózou

## Effect of disease modifying treatment on cognition in patients with multiple sclerosis

Part I: Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis

Bianka SUCHÁ, Stela BIATHOVÁ

I. neurologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava, prednosta prof. MUDr. P. Turčáni, PhD.

### Abstrakt

Úvod do problematiky. Roztrúsená skleróza (RS) je chronické, imunitne mediované, zápalové, demyelinizačné a neurodegeneratívne ochorenie centrálneho nervového systému (CNS), typicky postihujúce mladých ľudí v produktívnom veku. Ide o ochorenie postihujúce rôzne časti CNS, preto aj prejavy RS môžu byť rôznorodé. Jedným z prejavov ochorenia môže byť aj prítomnosť kognitívnej poruchy (KP). Tá môže byť u pacientov prítomná už v počiatočných fázach ochorenia a postupne môže progredovať až do pásma ťažkej KP.

**Cieľ práce.** Predkladaný článok vznikol v rámci prípravy vedecko-výskumného projektu, pri ktorom plánujeme zhodnotiť efekt imunomodulačnej liečby na kognitívne funkcie u pacientov s RS.

**Materiál a metodika.** V prvej časti článku predkladáme literárny prehľad základných informácií, ktoré sa týkajú RS, KP a rôznych faktorov, ktoré môžu KP u pacientov s RS ovplyvniť. Zároveň poukazujeme aj na perspektívy ďalšieho výskumu v tejto oblasti.

**Výsledky.** Výsledky doteraz realizovaných štúdií naznačujú, že KP súvisí s prítomnosťou relapsov ochorenia, respektíve jeho klinickým priebehom, lokalizáciou lézií v CNS, no zároveň aj s objemom relevantných kortikálnych aj subkortikálnych mozgových štruktúr. Dlhodobé užívanie imunomodulačnej liečby môže pôsobiť protektívne aj na kognitívne funkcie. Na preskúmanie tejto asociácie je však potrebné realizovať ďalší výskum.

**Záver.** Poruchy kognitívnych funkcií sú jedným z prejavov RS, na ktorý sa v minulosti dostatočne nemyslelo, a to aj napriek tomu, že KP môže veľmi významne ovplyvňovať kvalitu života takto postihnutých jedincov. V súčasnosti sa už tejto problematike začína venovať dostatočná pozornosť. Nami realizovaný vedecko-výskumný projekt je toho ďalším dôkazom (lit. 76). Text v PDF [www.lekarsky.herba.sk](http://www.lekarsky.herba.sk).

**KLÚČOVÉ SLOVÁ:** roztrúsená skleróza, kognitívna porucha, neuroanatómia, neurofilamenty, imunomodulačná liečba. Lek Obz 2025, 74 (2): 48-53

### Abstract

**Introduction.** Multiple sclerosis (MS) is a chronic, immunemediated, inflammatory, demyelinating and neurodegenerative disease of the central nervous system (CNS), that typically affects young people of working age. MS is a disease affecting various parts of the CNS. For that reason, a broad palette of symptoms can occur. One of its manifestations is a cognitive impairment (CI). CI can be present in patients with MS (pwMS) from early stages of the disease and can progress to the state of severe CI.

**Objective.** This article was created as a part of the preparation of the research project, in which we plan to assess the effect of the disease-modifying therapy (DMT) on cognition in pwMS.

**Material and methods.** In the first part of the article, we present a review of literature containing fundamental information about MS, CI and various factors potentially affecting CI in pwMS. Additionally, we point out perspectives of the research in this field.

**Results.** The results of research studies indicate that CI is associated with the presence of MS relapses, clinical course of MS, localization of lesions in CNS and with the volume of relevant cortical and subcortical brain structures. Long-term use of the DMT can have a positive effect on cognitive function. To confirm this effect, more research studies should be conducted.

**Conclusions.** In the past, CI as a symptom of MS was not thoroughly investigated, even though it can significantly affect the quality of life of pwMS. Currently, CI in MS is an objective of many research studies, including our research project (Ref. 76). Text in PDF [www.lekarsky.herba.sk](http://www.lekarsky.herba.sk).

**KEY WORDS:** multiple sclerosis, cognitive impairment, neuroanatomy, neurofilaments, disease-modifying treatment.

Lek Obz 2025, 74 (2): 48-53

## Úvod

Roztrúsená skleróza (RS) je chronické, imunitne mediované, zápalové, demyelinizačné a neurodegeneratívne ochorenie centrálneho nervového systému (CNS) (1), ktoré sa typicky manifestuje v mladom veku a je jednou z najčastejších príčin invalidity v produktívnom veku (2). Celosvetová prevencia RS sa v období od roku 1990 do roku 2016 zvýšila o približne 10 %, a to na 2,2 milióna ľudí (3). Podľa iných údajov (4) bola prevencia RS v roku 2020 už dokonca na úrovni približne 2,8 milióna takto postihnutých jedincov. Etiopatogenéza RS nie je ani v súčasnosti jednoznačne objasnená (5). Jednou z možných vysvetľujúcich teórií je, že vzájomná súhra genetických a environmentálnych faktorov prispieva k spusteniu aberantnej imunitnej reakcie, ktorá vedie k poškodeniu myelínovej pošvy, následne aj samotných axónov neurónov. Výsledkom tohto procesu je vznik lézií diseminovaných v CNS (6). Aktuálne sa však v etiopatogenéze RS predpokladajú už aj ďalšie mechanizmy, ktoré sa na nej spolupodieľajú. Medzi ne patria napríklad aj mitochondriálna dysfunkcia, inzulínová rezistencia, oxidačný stres, črevná dysbióza a podobne (7).

Integrálnou súčasťou klinického obrazu RS je aj kognitívna porucha (KP) (8). V minulom storočí boli prejavy KP u pacientov s RS prehliadané, resp. sa im nevenovala dostatočná pozornosť. Prehľadová práca (9) však poukázala na to, že KP sa u pacientov s RS vyskytuje často (v rozmedzí 45 – 65 %) a obyčajne výrazne vplýva na kvalitu života u týchto pacientov (10).

Cieľom tohto prehľadového článku je bližšie charakterizovať problematiku KP u pacientov s RS a priblížiť dynamiku KP v tejto populácii. Pretože s KP súvisí aj množstvo lézií a ich lokalizácia (11), uvedená bude zároveň aj stručná charakteristika KP vo vzťahu k týmto premenným.

## Roztrúsená skleróza

RS je ochorenie diagnostikované zvyčajne u ľudí vo veku 20 – 49 rokov. Prvé príznaky ochorenia sa však môžu manifestovať aj u ľudí starších ako 50 rokov, ako aj pred 18. rokom života, teda u pediatrických pacientov (12). Ide o ochorenie postihujúce rôzne časti CNS, preto aj prejavy RS môžu byť rôznorodé. Medzi ne patria napríklad poruchy zraku (zmenená zraková ostrosť, narušené vnímanie farieb); mozočkové symptómy (poruchy rovnováhy, narušená koordinácia pohybu); diplopia, ťažkosti s prehĺtaním alebo aj s artikuláciou; sfinkterové ťažkosti (inkontinencia); rozvoj svalovej slabosti končatín (13). Medzi závažné symptómy ochorenia, ktoré sú však často prehliadané, patria aj únava, depresia, sexuálna dysfunkcia a aj KP (14).

Aj napriek vysokej variabilite symptómov a priebehu ochorenia v súčasnosti rozlišujeme niekoľko fenotypov RS. Relaps remitujúca forma RS (RRRS) je najčastejšou formou RS s výskytom približne u 85 % pacientov. Pri RRRS sa striedajú epizódy remisíí s relapsmi. Relaps RS možno definovať ako náhle objavenie sa nových alebo zhoršenie už existujúcich symptómov ochorenia.

Podmienkou je trvanie tohto stavu po dobu viac ako 24 hodín, pričom by nemalo ísť o následok prebiehajúceho infektu (15). Relapsy významne zhoršujú kvalitu života daného pacienta a je nevyhnutné ich preliečenie štandardne pulznou dávkou kortikosteroidov (16). Pri RRRS môže časom nastať postupná progresia neurologických symptómov a nárast miery postihnutia nezávislej od relapsov. V tomto prípade môže ísť o konverziu RRRS do sekundárne-progresívnej formy RS (SPRS) (17). To však v iníciačných štádiách nemusí byť jednoznačné a SPRS môže byť u pacienta definitívne určená aj roky po začiatku tohto štádia ochorenia. Jedným z dôvodov je aj neistota na strane pacienta, no aj lekára, ktorí s určitou nevedia pomenovať, kedy sa povaha a symptómy ochorenia začali meniť (18). Približne v 10 – 15 % prípadoch má RS už od začiatku progresívny priebeh, charakteristický prítomnosťou stabilného a postupného zhoršovania sa klinického stavu, a to štandardne bez prítomnosti relapsov. Tento fenotyp poznáme pod názvom primárne-progresívna forma RS (PPRS) (19).

Okrem klinicky definitívnych foriem RS sa pozornosť mnohých odborníkov sústreďuje aj na syndrómy, ktoré svojím prejavom imitujú RS, no nie sú pri nich splnené diagnostické kritériá potrebné pre určenie tejto diagnózy. Do tejto kategórie môžeme zaradiť rádiologicky izolovaný syndróm (RIS) a klinicky izolovaný syndróm (CIS). Pri RIS sú prítomné demyelinizačné lézie zobrazené na magnetickej rezonancii mozgu a miechy spĺňajúce rádiologické kritériá pre RS, no bez klinických prejavov tohto ochorenia (20). Na druhej strane je CIS prvá demyelinizačná epizóda, pri ktorej môže ísť o prvú pravdepodobnú manifestáciu RS. V tomto prípade je zaznamenaná prítomnosť klinických prejavov RS, no výsledky pomocných vyšetrení nie sú dostatočne preukazné pre určenie tejto diagnózy (21). V prípade RIS aj CIS je potrebné, aby boli pacienti naďalej sledovaní, pretože existuje možnosť progresie stavu do klinicky definitívnej RS (22, 23).

## Kognitívna porucha pri roztrúsenej skleróze

Údaje o prevalencii KP u pacientov s RS sú rôzne, zvyčajne sa uvádza, že KP je prítomná u 34 – 65 % pacientov s RS (24). KP sa môže objaviť v rôznom veku či štádiu ochorenia.

Medzi jednotlivými pacientmi s RS môžu byť zaznamenané isté rozdiely v kognitívnom profile, závažnosti aj dotknutých kognitívnych doménach, no štandardne býva KP prítomná v rýchlosti spracovania informácií (RSI), pozornosti a v exekutívnych funkciách (EF) (25). Deficit môže byť však zaznamenaný napríklad aj vo vizuokonštrukčných schopnostiach (26) we measured cognitive functioning in children and adolescents with pediatric multiple sclerosis (n = 187, pozornosti, verbálnej a vizuálnej pamäti (27), aj vo verbálnej fluencii (28). U pacientov s RS, ktorí majú približne 50 rokov a viac, môže byť prítomná závažnejšia KP ako u mladších pacientov. V tomto prípade KP súvisí nielen s RS, ale aj s vyšším vekom a postupne sa rozvíjajúcou multifaktorovo podmienenou kognitívnou deterioráciou (29).

## Relapsy a kognitívna porucha

Na kognitívne funkcie (KF) má negatívny vplyv aj výskyt relapsov RS (30). Po zotavení sa z relapsu síce môže byť zaznamenané zlepšenie v oblasti KF, no nie vždy na úroveň pred relapsom. Vyšší výskyt relapsov teda má potenciál urýchľovať progresiu KP. Pacienti s RS môžu mať počas relapsu zhoršené skóre v teste zameranom na RSI. V iných oblastiach KF bolo ich skóre porovnateľné s pacientmi bez relapsu ochorenia (31). Daný fenomén pozorovali aj inde (32), no autori tejto štúdie do výskumných metód nezahrnuli inú metódu ako test zameraný na RSI, čo predstavuje výraznú limitáciu ich štúdie. Zhoršenie KF môže nastať aj počas izolovaných kognitívnych relapsov ochorenia, teda vtedy, kedy okrem vzniku ťažkostí v oblasti KF výskyt iných nových symptómov RS nie je prítomný. Izolované „kognitívne relapsy“ či progresia ochorenia, prejavená oslabením KF, boli takisto zaznamenané vo viacerých štúdiách (33, 34), pričom samotný pacient si počas relapsu nemusí uvedomovať, že sa mu zhoršil zdravotný stav (35).

## Kognitívna porucha vo vzťahu k forme ochorenia *Relaps remitujúca forma roztrúsenej sklerózy*

Pri porovnaní pacientov s RRRS a kontrolnej skupiny boli najvýraznejšie rozdiely zaznamenané predovšetkým v pamäti, pri verbálnej fluencii, pozornosti a EF (36). Autori však zdôrazňujú, že pacienti s RRRS sú na tom signifikantne horšie ako zdraví participanti, a to naprieč rôznymi KF. V tejto metaanalýze boli identifikované ako najviac senzitívne testy zamerané na EF a verbálnu fluenciu. V bežnej klinickej praxi by preto mali byť aj tieto nástroje zahrnuté do pravidelného monitorovania KF u pacientov s RS.

Pri porovnaní pacientov s RRRS s rôznou mierou postihnutia sa zistilo, že pacienti s menej závažnou mierou postihnutia mali KP vo verbálnej pamäti a pri EF, u pacientov s mierne vyššou mierou postihnutia bola KP zaznamenaná aj v RSI a vizuálnej pamäti (37).

## Rádiologicky izolovaný syndróm a klinicky izolovaný syndróm

KP môže byť prítomná aj u pacientov s RIS a CIS, a to v tých kognitívnych doménach, ktoré zvyknú byť oslabené aj pri klinicky definitívnych formách RS, teda v RSI, pamäti (38, 39), no aj pri EF a vo verbálnej fluencii (40). U tých pacientov s CIS, pri ktorých bol zaznamenaný aj KD, bola doba medzi prvým a druhým relapsom ochorenia signifikantne kratšia ako u pacientov bez zaznamenatej KP.

Výskyt KP u pacientov s CIS môže byť aj prediktorom rýchlejšej konverzie z CIS do klinicky definitívnej RS. Čím závažnejšia KP je u pacienta s CIS, tým skôr môže konvertovať do RS. Závažnejšia KP, zistená práve neuropsychologickým vyšetrením, bola spájaná s rýchlejšou konverziou z CIS do RS (41). Daný fenomén bol pozorovaný u pacientov rôzneho veku, pohlavia či úroveň dosiahnutého vzdelania. Odlišné boli dokonca aj ich symptómy CIS a rádiologický nález na MR.

## Sekundárne-progresívna a primárne-progresívna forma roztrúsenej sklerózy

KP bola zaznamenaná aj u pacientov s SPRS, a to vo verbálnej a pracovnej pamäti, verbálnej fluencii a RSI. V porovnaní s pacientmi s RRRS, pri SPRS nie je pozorovaný odlišný kognitívny profil, skôr vyššia miera závažnosti KP (42). Zároveň, prítomnosť KP môže predikovať budúcu progresiu ochorenia a zároveň aj konverziu z RRRS do SPRS (43). KP pri PPRS môže byť závažnejšia ako pri SPRS, a to bez ohľadu na dĺžku trvania ochorenia (44). Iné zdroje (45) však uvádzajú, že KP pri PPRS je menej závažná ako pri SPRS, pričom sa odvolávajú práve na signifikantne dlhšie trvanie ochorenia u pacientov s SPRS. Rozdiely v prezentovaných výsledkoch môžu byť spôsobené rozdielnymi charakteristikami pacientov, odlišnou metodológiou a dizajnom jednotlivých štúdií, čo priznávajú aj autori. KP pri PPRS býva obyčajne závažnejšia ako pri RRRS, no zároveň porovnateľná s SPRS (46).

Závery vyššie prezentovaných štúdií poukazujú na to, že KP môže byť u pacientov s RS zaznamenaná už v počiatočných štádiách ochorenia, a to v rôznych kognitívnych doménach. Súčasne, s postupnou progresiou ochorenia môže stúpať aj závažnosť KP.

## Kognitívna porucha vo vzťahu k neurodegenerácii

Medzi faktory vplyvajúce na kognitívny profil pacienta s RS aj závažnosť KP patrí lokalizácia, objem a veľkosť jednotlivých lézií v CNS, no zároveň aj kortikálna a subkortikálna atrofia mozgu (11, 47).

Z hľadiska zasiahnutých kognitívnych domén mnestický deficit môže byť následkom atrofie v hipokampe (48), no aj v bazálnych gangliách (49). Atofia corpus callosum je spájaná s horším výkonom v tých úlohách, pri ktorých je potrebné neustále zapájanie oboch hemisfér, rýchla a efektívna komunikácia medzi nimi, ako napríklad pri RSI (48). Narušenie RSI je v súvislosti s RS spomínané najčastejšie. Táto doména jednoznačne súvisí s rýchlosťou prenosu nervových signálov naprieč celým mozgom. Pri RS však dochádza k demyelinizácii a následnému spomaleniu vo vedení nervových vzruchov, preto je pochopiteľné, že tento typ KP je u pacientov s RS častým fenoménom (50). Okrem corpus callosum je KP v RSI spájaná aj s narušenou funkciou frontálnych lalokov (51). Atofia v oblasti frontálnych lalokov súvisí aj s exekutívnou dysfunkciou (52).

S KP pri RS je spájaná aj atrofia v oblasti talamu (53). KP bola prítomná u pacientov ktorí majú lézie v talame (54), alebo majú redukovaný objem talamu (55). Talamus je štruktúra tvorená rôznymi menšími jadrami, ktoré sú neuronálnymi sieťami spojené s rôznymi štruktúrami mozgu (55). Práve z tohto dôvodu je činnosť rôznych talamických jadier spájaná s rôznymi kognitívnymi doménami – napríklad, anteriórne jadro talamu (neuronálnymi sieťami spojené s hippokampom) je významné pri kódovaní informácií do pamäti a následne vybavení si informácií uložených v pamäti (56). Aj preto je v súvislosti s KF pravdepodobne vhodnejšie

zamerá sa práve na jednotlivé jadrá, nie na objem celého talamu.

Vzhľadom na veľkú interindividuálnu variabilitu v počte, umiestnení či celkovej povahe lézií môže mať KP u každého pacienta s RS inú podobu. KP môže byť zaznamenaná len v niektorých oblastiach KF, no aj vo viacerých súčasne. S postupnou progresiou ochorenia je pravdepodobné, že KP bude prítomná vo viacerých, a nielen v niektorých oblastiach KF a že sa bude postupne prehlbovať (57). Aj tento fakt podčiarkuje dôležitosť komplexného vyšetrenia KF, a to už od začiatku ochorenia.

### **Neurofilamenty vo vzťahu ku kognitívnym funkciám**

Neurofilamenty predstavujú významnú zložku axonálneho cytoskeletu, ktoré majú dôležitú úlohu v axonálnom raste, stabilite aj v intracelulárnom transporte. Tieto proteíny sa vyskytujú v CNS aj v periférnej nervovej sústave (PNS). Neurofilamenty sú tvorené ľahkými (NfL), stredne ťažkými (NfM) a ťažkými reťazcami (NfH), no zároveň k nim patrí aj  $\alpha$ -internexin a periferín (58). Prebiehajúca neurodegenerácia v CNS výrazným spôsobom narušuje integritu nervových buniek, dokonca spôsobuje až ich deštrukciu. Dôsledkom tohto procesu je aj abnormálne vyplavovanie neurofilamentov do mozgovomiechového moku, v malých množstvách aj do periférnej krvi (59). Pre stanovenie plazmatickej hladiny NfL (pNfL) v periférnej krvi bola vyvinutá mimoriadne senzitivná metóda Single Molecule Array (SIMOA®) (disanto 2017). Je potrebné poznamenať, že ide o nešpecifický marker neuronálneho poškodenia (60). Pri RS boli ako biomarker identifikované práve NfL reťazce (61).

Prítomnosť vyššej pNfL môže byť zaznamenaná aj roky pred diagnostikovaním RS (62). Vyššia pNfL môže byť prítomná už u pacientov s diagnostikovanou RS, a to u pacientov s vyšším počtom lézií, po relapse, pri zvýšenej aktivite ochorenia, no vo väčšej miere aj u tých pacientov, ktorí neužívajú DMT (63). Iniciácia DMT môže viesť k zníženiu hladiny NfL (64), dokonca ju môže znižovať aj v prípade postupne sa zvyšujúcej aktivity ochorenia (65, 66). Nižšia pNfL bola zaznamenaná aj u pacientov, ktorí boli liečení druholíniovou liečbou, v porovnaní s pacientmi liečenými prvólíniovou liečbou (67).

Zaznamenaná bola aj asociácia pNfL s KF u pacientov s RS, a to v podobe závažnejšej KP u pacientov s vyššou pNfL (68, 69). Dokumentovaná bola aj ich vzájomná súvislosť u novodiagnostikovaných pacientov (70), pričom táto asociácia bola výraznejšia u pacientov s progresívnou formou RS (71). V iných prácach (72) však súvislosť medzi pNfL a KF nebola zaznamenaná. Aj z toho dôvodu je v tejto oblasti potrebná realizácia ďalšieho výskumu.

### **Imunomodulačná liečba vo vzťahu ku kognitívnej poruche**

Existujú náznaky, že imunomodulačná liečba (disease-modifying therapy - DMT) by mohla istým spôso-

bom priaznivo vplývať na KF u pacientov s RS (73). Súčasne u pacientov užívajúcich DMT nebola ani po dlhšom trvaní ochorenia zaznamenaná KP (74). Na druhej strane stále nebol realizovaný dostatočný počet štúdií zameraných na tento efekt (75). Dôvodom je pravdepodobne aj to, že DMT je primárne zameraná na iné klinické prejavy RS, medzi ktoré patria napríklad poruchy motoriky. Podobný jav bol pozorovaný aj pri rôznej symptomatickej liečbe iných symptómov RS, ktorá pacientom býva indikovaná. Táto práca si teda dáva za cieľ zdôrazniť význam štúdií, ktoré by boli primárne zamerané na preskúmanie vzťahov medzi užívaním DMT a KF. Momentálne totiž nemôžeme s jednoznačnou istotou potvrdiť pozitívny efekt užívania DMT na KF u pacientov s RS (76).

### **Záver**

V našom prvom článku sme sa venovali RS, a to najmä KP, ktorá môže byť prítomná u ľudí s týmto ochorením. Na prítomnosť KP pri tomto ochorení môže vplývať celý rad faktorov. Medzi ne patria klinický priebeh ochorenia, lokalizácia lézií v CNS, no zároveň aj užívanie imunomodulačnej liečby. Ako naznačujú aj výsledky rôznych štúdií, ktoré sme v článku prezentovali, na detailnejšie preskúmanie týchto asociácií je potrebné realizovať ďalší výskum.\*

**\*Podakovanie:** Táto publikácia bola podporená grantmi APVV-15-0228 a APVV-21-0261.

**Vyhlasenie o ľudských právach:** Autorky vyhlasujú, že všetky použité postupy boli v súlade s etickými normami príslušnej etickej komisie pre klinickú prácu s ľuďmi a práca bola realizovaná v súlade s Helsinskou deklaráciou.

**Informovaný súhlas:** Autorky publikácie vyhlasujú, že od všetkých účastníkov klinickej štúdie bol získaný informovaný súhlas.

**Konflikt záujmov:** Autorky práce BIANKA SUCHÁ a STELA BIATHOVÁ vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

### **Literatúra**

1. COMPSTON A, COLES A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008, 372 (9648): 1502 - 1517.
2. TRAPP BD, NAVE KA. Multiple Sclerosis: An Immune or Neurodegenerative Disorder? *Annual Review of Neuroscience*. 2008, 31 (1): 247 - 269.
3. WALLIN MT, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990 - 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology* 2019, 18 (3): 269 - 285.
4. WALTON C, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis Journal* 2020, 26 (14): 1816 - 1821.
5. EBERS GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2008, 7 (3): 268 - 277.
6. BRÜCK W, STADELMANN C. The spectrum of multiple sclerosis: new lessons from pathology. *Current Opinion in Neurology* 2005, 18 (3): 221 - 224.
7. PENESOVA A, et al. Hyperinsulinemia in newly diagnosed patients with multiple sclerosis. *Metabolic Brain Disease* 2015, 30 (4): 895 - 901.

8. LANGDON DW. Cognition in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology* 2011, 24 (3): 244 – 249.
9. RAO SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology* 1995, 8 (3): 216 – 220.
10. BENEDICT RHB, et al. Neuropsychology of Multiple Sclerosis: Looking Back and Moving Forward. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2017, 23 (9 – 10): 832 – 842.
11. SUMOWSKI JF, et al. Cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 2018, 90 (6): 278 – 288.
12. REICH DS, et al. Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2018, 378 (2): 169 – 180.
13. GHASEM N, et al. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell Journal* 2017, 19 (1): 1 – 10.
14. SCHIESS N, CALABRESI P. Multiple Sclerosis. *Seminars in Neurology* 2016, 36 (04): 350 – 356.
15. LUBLIN FD, et al. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003, 61 (11): 1528 – 1532.
16. BERKOVICH RR. Acute Multiple Sclerosis Relapse: CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology 2016, 22 (3): 799 – 814.
17. CREE BAC, et al. Secondary Progressive Multiple Sclerosis: New Insights. *Neurology* 2021, 97 (8): 378 – 388.
18. KATZ SAND I, et al. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2014, 20 (12): 1654 – 1657.
19. NARAYAN RN, et al. Emerging drugs for primary progressive multiple sclerosis. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2018, 23 (2): 97 – 110.
20. OKUDA DT, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis. *Neurology* 2009, 72(9):800-805.
21. MILLER DH, et al. Clinically isolated syndromes. *The Lancet Neurology* 2012, 11(2): 157 – 169.
22. BISULCA J, et al. MRI features associated with high likelihood of conversion of radiologically isolated syndrome to multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2019, 36 (101381).
23. KOLČAVA J, et al. Conversion of clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: a prospective study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2020, 44 (102262).
24. BENEDICT RHB, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *The Lancet Neurology* 2020, 19 (10): 860 – 871.
25. JOHNEN A, et al. Early effective treatment may protect from cognitive decline in paediatric multiple sclerosis. *European Journal of Paediatric Neurology* 2019, 23 (6): 783 – 791.
26. JULIAN L, et al. Cognitive Impairment Occurs in Children and Adolescents With Multiple Sclerosis: Results From a United States Network. *Journal of Child Neurology* 2013, 28 (1): 102 – 107.
27. CARDOSO M, et al. Systematic Review of Cognitive Dysfunction in Pediatric and Juvenile Multiple Sclerosis. *Pediatric Neurology* 2015, 53 (4): 287 – 292.
28. MCNICHOLAS N, et al. Cognitive dysfunction in early multiple sclerosis: a review. *QJM: An International Journal of Medicine* 2018, 111 (6): 359 – 364.
29. BUTLER PAGNOTTI R, et al. Cognition and disease characteristics in adult onset versus late onset multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2022, 28 (6): 933 – 941.
30. BENEDICT RH, et al. Recovery of cognitive function after relapse in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2021, 27 (1): 71 – 78.
31. GIEDRAITIENE N, et al. Cognition During and After Multiple Sclerosis Relapse as Assessed With the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis. *Scientific Reports* 2018, 8 (1): 8169.
32. WALLACH AI, et al. Cognitive processing speed in pediatric-onset multiple sclerosis: Baseline characteristics of impairment and prediction of decline. *Multiple Sclerosis Journal* 2020, 26 (14): 1938 – 1947.
33. MOTYL J, et al. Isolated Cognitive Decline in Neurologically Stable Patients with Multiple Sclerosis. *Diagnostics* 2021, 11 (3): 464.
34. PARDINI M, et al. Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2014, 85 (9): 1035 – 1037.
35. MELI R, et al. Ecological impact of isolated cognitive relapses in MS. *Multiple Sclerosis Journal* 2020, 26 (1): 114 – 117.
36. PRAKASH R, et al. Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple Sclerosis Journal* 2008, 14 (9): 1250 – 1261.
37. MIGLIORE S, et al. Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients with Very Mild Clinical Disability. *Behavioural Neurology* 2017, 2017 (7404289): 1 – 10.
38. AMATO MP, et al. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology* 2012, 78 (5): 309 – 314.
39. KOUBIYR I, et al. Longitudinal study of functional brain network reorganization in clinically isolated syndrome. *Multiple Sclerosis Journal* 2020, 26 (2): 188 – 200.
40. VITERBO RG, et al. Verbal fluency deficits in clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2013, 330 (1 – 2): 56 – 60.
41. ZIPOLI V, et al. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Multiple Sclerosis Journal* 2010, 16 (1): 62 – 67.
42. BROCHET B, et al. Cognitive Impairment in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Effect of Disease Duration, Age, and Progressive Phenotype. *Brain Sciences* 2022, 12 (2): 183.
43. MOCCIA M, et al. Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Multiple Sclerosis Journal* 2016, 22 (5): 659 – 667.
44. WACHOWIUS U, et al. Cognitive Impairment in Primary and Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2005, 27 (1): 65 – 77.
45. ACHIRON A, et al. Modeling of Cognitive Impairment by Disease Duration in Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE* 2013, 8 (8): 71058.
46. HUIJBREGTS SCJ, et al. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology* 2004, 63 (2): 335 – 339.
47. DUONG S, et al. Dementia: What pharmacists need to know. *Canadian Pharmacists Journal / Revue des Pharmaciens du Canada* 2017, 150 (2): 118 – 129.
48. OUELLETTE R, et al. Lesion accumulation is predictive of long-term cognitive decline in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2018, 21: 110 – 116.
49. BENEDICT RHB, et al. Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2009, 80 (2): 201 – 206.
50. BROCHET B, RUET A. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis With Regards to Disease Duration and Clinical Phenotypes. *Frontiers in Neurology* 2019, 10: 261.

- 
51. MANCA R, et al. Brain connectivity and cognitive processing speed in multiple sclerosis: A systematic review. *Journal of the Neurological Sciences* 2018, 388: 115 – 127.
52. MUHLERT N, et al. Diffusion MRI-based cortical complexity alterations associated with executive function in multiple sclerosis: Diffusion Orientational Complexity in MS. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2013, 38 (1): 54 – 63.
53. HOUTCHENS MK, et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 2007, 69 (12): 1213 – 1223.
54. MEHNDIRATTA A, et al. Characterization of thalamic lesions and their correlates in multiple sclerosis by ultra-high-field MRI. *Multiple Sclerosis Journal* 2021, 27 (5): 674 – 683.
55. AMIN M, ONTANEDA D. Thalamic Injury and Cognition in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology* 2021, 11: 623914.
56. FAMA R, SULLIVAN EV. Thalamic structures and associated cognitive functions: Relations with age and aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2015, 54: 29 – 37.
57. DESOUSA EA, et al. Cognitive impairments in multiple sclerosis: A review. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias* 2002, 17 (1): 23 – 29.
58. GENTIL BJ, et al. Neurofilament dynamics and involvement in neurological disorders. *Cell and Tissue Research* 2015, 360 (3): 609 – 620.
59. YUAN A, NIXON RA. Neurofilament Proteins as Biomarkers to Monitor Neurological Diseases and the Efficacy of Therapies. *Frontiers in Neuroscience* 2021, 15: 689938.
60. KHALIL M, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology* 2018, 14 (10): 577 – 589.
61. VARHAUG KN et al, Neurofilament Light Chain as a Biomarker in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology* 2019, 10: 338.
62. BJORNEVIK K, et al. Serum Neurofilament Light Chain Levels in Patients With Presymptomatic Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology* 2020, 77 (1): 58.
63. DISANTO G, et al. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis: Serum NfL as a Biomarker in MS. *Annals of Neurology* 2017, 81 (6): 857 – 870.
64. SILLER N, et al. Serum neurofilament light chain is a biomarker of acute and chronic neuronal damage in early multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2019, 25 (5): 678 – 686.
65. GUNNARSSON M, et al. Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab. *Annals of Neurology* 2011, 69 (1): 83 – 89.
66. KUHLE J et al. Fingolimod and CSF neurofilament light chain levels in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2015, 84 (16): 1639 – 1643.
67. NOVAKOVA L, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers as a measure of disease activity and treatment efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurochemistry* 2017, 141 (2): 296 – 304.
68. MATTIOLI F, et al. Longitudinal serum neurofilament light chain (sNfL) concentration relates to cognitive function in multiple sclerosis patients). *Journal of Neurology* 2020, 267 (8): 2245 – 2251.
69. JAKIMOVSKI D, et al. Serum neurofilament light chain level associations with clinical and cognitive performance in multiple sclerosis: A longitudinal retrospective 5-year study. *Multiple Sclerosis Journal* 2020, 26 (13): 1670 – 1681.
70. QUINTANA E, et al. Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis is associated with high cerebrospinal fluid levels of chitinase 3-like 1 and neurofilament light chain. *European Journal of Neurology* 2018, 25 (9): 1189 – 1191.
71. KALATHA T, et al. Does cognitive dysfunction correlate with neurofilament light polypeptide levels in the CSF of patients with multiple sclerosis? *Journal of International Medical Research* 2019, 47 (5): 2187 – 2198.
72. FRIEDOVA L, et al. The weak association between neurofilament levels at multiple sclerosis onset and cognitive performance after 9 years. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2020, 46: 102534.
73. GUDEBLATT M, et al. Improvement in Cognitive Function as Measured by NeuroTrax in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis Treated with Natalizumab: A 2-Year Retrospective Analysis. *CNS Drugs* 2018, 32 (12): 1173 – 1181.
74. HAREL Y, et al. Cognitive function in multiple sclerosis: A long-term look on the bright side. *PLoS ONE* 2019, 14 (8): e0221784.
75. CHEN M.H, et al. Cognitive Efficacy of Pharmacologic Treatments in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *CNS Drugs* 2020, 34 (6): 599 – 628.
76. NICCOLAI C, et al. Disease modifying treatments and symptomatic drugs for cognitive impairment in multiple sclerosis: where do we stand? *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders* 2017, 2 (1): 8.
- Do redakcie došlo 20. 11. 2024.
- Adresa pre korešpondenciu:**  
Mgr. Bianka Suchá  
I. neurologická klinika LF UK a UNB  
Mickiewiczova 13  
813 69 Bratislava  
E-mail: sucha50@uniba.sk