

# Kognitivní poruchy u vybraných revmatických systémových onemocnění

Mgr. Silvie Johanidesová, MUDr. Jolana Marková, MUDr. Kateřina Storey, Ph.D.

Neurologické oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

Kognitivní poruchy u systémových onemocnění požívají jsou často zmiňovaným, ale málo definovaným příznakem těchto onemocnění. Únava a pocit nevykonnosti při kognitivních činnostech popisované jako „myšlení v mlze“ ("brain fog") jsou příznaky, které nemocným značně snižují kvalitu života a jsou pro nás kliniky hůře uchopitelné. Jsou těžko měřitelné a léčbou špatně ovlivnitelné, často je vnímáme jako subjektivní potíže, a proto vyžadují mezioborovou spolupráci. V našem sdělení budou zmíněny zejména kognitivní poruchy provázející systémový lupus erythematosus (SLE), v menší míře i revmatoidní artritidu (RA) a Sjögrenův syndrom.

**Klíčová slova:** neuropsychiatrický lupus erythematosus, systémový lupus erythematosus, revmatoidní artritida, Sjögrenův syndrom, kognitivní deficit.

## Cognitive impairment in selected systemic connective tissue diseases

Cognitive deficits in systemic connective tissue diseases are frequently mentioned, but little defined symptoms of these diseases. Fatigue and experience of inefficiency in cognitive activities described as "brain fog" are symptoms that greatly limit the patient's quality of life and for us clinicians are elusive. They are difficult to measure and difficult to control by medication, we often perceive them, as only subjective complaints and therefore they require interdisciplinary collaboration. In our report we will present forms of cognitive impairments accompanying systemic lupus erythematosus (SLE) and to a lesser extent, rheumatoid arthritis (RA) and Sjögren's syndrome.

**Key words:** neuropsychiatric lupus erythematosus, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, cognitive impairment.

## Úvod

Systémová onemocnění požívají jsou chronická onemocnění, u kterých vzniká v důsledku nepřiměřené regulace imunitního systému neinfekční autoimunitní zánět na podkladě antinukleárních protilátek (ANA) cílených proti molekulám buněčného jádra anebo protilátek proti imunoglobulinům (revmatoidní faktor). Tyto protilátky se vážou na buňky požívají a spouštějí kaskádu zánětu vedoucí k poškození až destrukci. V krvi vznikající imunokomplexy (antigen – protilátka) se mohou ukládat v cévách a orgánech a vést k jejich poškození. Systémová onemocnění požívají postihují vedle pohybového ústrojí i další orgány včetně nervového systému

prezentující se známými syndromy nebo nespecifickými symptomy jako je únava, bolesti hlavy, deprese a porucha kognitivních schopností.

Zhoršení kognitivních schopností může být způsobeno mnoha faktory, na které je nutno během průběhu onemocnění myslet. Nejen progresí onemocnění, ale i přechodné zhoršení při infekci či po nové cévní mozkové příhodě, po nakupení záchvatů, a také jako vliv úzkosti a deprese či působení terapie kortikoidy, mohou mít vliv na mentální výkonost pacientů. Kognitivní poruchy jsou jedním z nejvýraznějších symptomů, které mají významný dopad na kvalitu života pacientů se systémovým onemocněním požívají.

Naše sdělení doplňuje vydání časopisu Neurologie pro praxi 6/2015, které je věnované autoimunitním onemocněním mozku.

## Systémový lupus erythematosus

Systémový lupus erythematosus (SLE) je příkladem orgánově nespecifické autoimunitní choroby s prevalencí 40–130/100 tisíc obyvatel a postihuje v 90 % ženy fertilního věku. Klinický obraz je velmi pestrý a často se překrývá s jinými chorobami jako je antifosfolipidový syndrom (až v 50 % případů), Sjögrenův syndrom, smíšená choroba požívají (MCTD) a léky indukovaný „lupus like“ syndrom, a tvoří tak heterogenní klinické spektrum.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

Mgr. Silvie Johanidesová, silvie.johanidesova@ftn.cz

Neurologické oddělení, Thomayerova nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(3): 149–152

Článek přijat redakcí: 24. 2. 2016

Článek přijat k publikaci: 27. 4. 2016

**Tab. 1.** American College of Rheumatology stanovila 19 neurologických syndromů NPSLE

Neuropsychiatrické syndromy asociované se systémovým lupus erythematoses	
Centrální	Periferní
bolesti hlavy kognitivní potíže (akutní stavy zmatenosti – delirium, mírný kognitivní deficit až demence) cerebrovaskulární postižení (CMP, TIA, trombóza venózních splavů) demyelinizační syndrom chorea aseptická meningitis psychiatrické symptomy (psychóza, anxieta, porucha nálady) záchvaty epileptické transverzální myelopatie	periferní neuropatie autonomní neuropatie myastenien gravis ztráta sluchu (senzorineurální náhlá či progresivní) kraniální neuropatie

SLE má vedle projevů **celkových** (horečky, hubnutí, únavnost) nejrůznější **orgánové manifestace** (kožní, slizniční, muskulo-skeletární, cévní; vyskytuje se perikarditida, pleuritida a sterilní peritonitida). U všech nemocných lze najít jistý stupeň postižení ledvin nefritidou, časté jsou anemie, lymfopenie, leukopenie a trombocytopenie.

Doposud bylo identifikováno více než 20 atoprotilátek, přičemž nejčastější je **antinukleární ANA** (anti ds-DNA), dále podskupina – protilátky proti extrahovatelným antigenům **ENA** (anti-Ro, anti-La, anti-Sm anti-P a další), protilátky proti histonům, lupus antikoagulans a antikardiolipinové protilátky (aPL) (Horák et al., 2010).

## Neurologické projevy SLE

Neurologické a psychiatrické projevy (někdy se užívá označení neuropsychiatrický lupus, NPSLE) se objevují u více než poloviny pacientů se SLE. Postižení nervového systému může být prvním příznakem onemocnění (Bhangle et al., 2013).

Nejčastějším příznakem jsou **poruchy nálady, zhoršení kognice** (asi u 80 % pacientů) a **bolesti hlavy** (asi u 40–60 %). Dále se vyskytují **epileptické záchvaty** (asi u 8–18 %), delirantní stavy a psychiatrické projevy: především **anxieta** a **psychotické manifestace** (asi u 3–5 % pacientů) (Brey, 2008). Demyelinizace se u SLE mohou překrývat s jiným onemocněním jako například s roztroušenou sklerózou (RS) (Kivity et al., 2015).

**Cerebrovaskulární postižení** (cévní mozkové příhody, trombóza splavů) nejsou až tak častá (2–19 %) (Brey, 2008; Goldstein, 2014). Vaskulitidy jsou spíše vzácné (Tomek, 2015).

Oligoklonální pásy jsou přítomny v moku až u 60 % pacientů s NPSLE a na druhou stranu aPL protilátky mohou být nalezeny u pacientů s roztroušenou sklerózou. SLE může být provázen i **periferním postižením** (polyneuropatie nebo vícečetné mononeuropatie) (Kivity et al.,

2015). **Antifosfolipidové protilátky a antikardiolipinové protilátky** interferují s fibrinolýzou, aktivují endoteliální buňky, komplement a krevní destičky, čímž vedou k protrombotickému stavu. Důsledkem jsou cévní mozkové příhody a transverzální myelopatie. Sekundárně postischemickými změnami jsou fokální epileptické záchvaty a kognitivní deficit po cévní příhodě, který můžeme vidat u pacientů s dlouhým trváním nemoci.

Základní terapií neuropsychiatrických manifestací SLE je **nespecifická imunosuprese**: kortikoterapie pulzní nebo v kombinaci s cyklofosfamidem u agresivních forem; uplatňují se také monoklonální protilátky anti CD20 (rituximab), plazmaferéza nebo intravenózní imunoglobuliny.

Poruchy nálady a paměti jsou příznaky, které se při léčbě kortikoidy obvykle často nezlepšují (Flores et al., 2003) a může být obtížné rozlišit, zda se na závažnosti těchto příznaků podílí samy kortikoidy či vzplanutí systémové nemoci, které se nám nedaří kortikoterapií ovlivnit. Pomoci může stanovení aktivity laboratorních parametrů (protilátek, FW, KO hladina komplementu) a **profil kognitivního postižení**. Při NPSLE je dominující porucha pozornosti a paměti proti typickým stavům (euforie a hypomanie) popsaných v souvislosti s kortikoterapií, které vysvětlíme níže (Bhangle et al., 2013).

## Kognitivní dysfunkce u SLE

Více než polovina pacientů se SLE popisuje pocity **zmatenosti, únavu, zhoršenou paměť a schopnost vyjadřovat se**. Tato neostře vymezená kognitivní dysfunkce bývá vzhledem k jen mírnému funkčnímu handicapu a určitému charakteru „mlhavosti“ někdy označována jako „lupus fog“.

Typický obraz rozvinuté kognitivní detri-orace u SLE zahrnuje **bradypsychismus, zhoršenou pozornost i pracovní paměť a oslabení exekutivních funkcí** (například potíže s multi-

taskingem, organizací a plánováním). U většiny pacientů se jedná o **mírný kognitivní deficit, který neprogreduje**. Často se přidružuje deprese, která má však pouze omezený dopad na kognitivní výkon (kognitivně-behaviorální projevy SLE shrnuje tabulka 1).

Americká revmatologická společnost (American College of Rheumatology, ACR) doporučuje k **posouzení kognice u SLE baterii testů**, která zahrnuje zhodnocení premorbidních verbálních schopností, komplexní pozornosti, zpracování informací, psychomotorického tempa, kognitivní flexibility a paměti pro verbální a vizuální materiál (tabulka 2) (Armstrong et Morrow, 2010).

Postižení CNS u SLE je multifaktoriální a patofyziologie není ještě dobře objasněna. Zásadní je jistě vliv systémového zánětu, protrombotické faktory a jejich zkřížená imunoreaktivita s myelinem a dalšími fosfolipidy, a přítomnost anti-neurálních protilátek objevených v séru i mozkomíšním moku. **Vaskulopatie malých cév** vyvolaná působením ukládajících se imunokomplexů v cévách centrálního nervového systému (a vasa nervorum v periferním nervovém systému) je zřejmě výraznějším faktorem přispívajícím k neurologickým deficitům než jednoduchá okluze tepny při cévní mozkové příhodě (Goldstein, 2014).

**Mediátory systémového zánětu**, cirkulující cytokiny (IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1) se mohou podílet na kognitivní dysfunkci, poruchách nálady a hlavně na pocitu únavy u všech systémových onemocnění (Mackay, 2015; Morris et al., 2015).

Porušení hematoencefalické bariéry (při infekci nebo v aktivní fázi autoimunitního zánětu) zvyšuje propustnost atoprotilátek do mozkové tkáně.

**Subset protilátek proti DNA** přítomných u pacientů s NPSLE v séru i v mozkomíšním moku je schopen reagovat s podjednotkou glutamátového NMDA receptoru (NR2) neuronů hipokampu a amygdaly. Tyto protilátky mohou navodit poruchu synaptického přenosu a následně narušit mechanismy učení, ve vyšších koncentracích jsou neurotoxicke. Antiribosomální P protilátky také narušují plasticitu při učení, ve vyšších koncentracích pak poškozují přímo hipokampální neurony a jsou dávány do souvislosti s psychotickými příznaky (Kivity et al., 2015; Mackay, 2015).

## Neuropsychiatrické projevy navozené kortikoidy u SLE

Kortikoidy indukované neuropsychiatrické poruchy byly popsány především u pacientů

**Tab. 2.** Testovací baterie navržena pro sledování kognitivní dysfunkce u SLE (dle American College of Rheumatology, ACR)

Posuzovaná kognitivní doména	Neuropsychologický test	Původní název testu
Pozornost	Doplňování symbolů Řazení písmen a čísel	Digit Symbol Substitution Test (DSST) Letter-Number Sequencing Subtests (from WAIS-IV)
Paměť a učení	Kalifornský test verbálního učení	California Verbal Learning Test (CVLT)
Zrakově-prostorové funkce	Reyova-Osterriethova komplexní figura	Rey-osterrieth Complex Figure test (ROCF)
Exekutivní funkce	Test cesty Stroopův test Zkouška slovní plynulosti Jmenování zvířat (zkouška verbální fluence) Test oscilace prstu	Trail Making Test (TMT) Stroop Color and Word Test (CWT) Controlled Oral Word Association Test (COWA) Animal Naming Finger-tapping test (FTT)
Hodnocení premorbidního intelektu	Test porozumění čtenému textu	North American Adult Reading Test (NAART)

**Tab. 3.** Přehled typických prezentací kognitivní dysfunkce u sledovaných onemocnění

Onemocnění	Kognitivní deficit	Reference
Systémový lupus erytematoses (SLE, NPSLE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ zhoršená schopnost pozornosti</li> <li>■ zhoršená pracovní paměť; oslabení exekutivních funkcí, kognitivní flexibility a zpracování informací</li> <li>■ zhoršená paměť a schopnost učení</li> <li>■ zpomalené psychomotorické tempo</li> </ul>	Kozora et al., 2008
Revmatoidní artritida	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ oslabení pozornosti</li> <li>■ zhoršená schopnost vizuospaciálních funkcí</li> <li>■ oslabení exekutivních funkcí (především zhoršená schopnost konceptualizace, shiftingu a mentální flexibility)</li> </ul>	Shin et al., 2012
Sjögrenův syndrom	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ zhoršená schopnost pozornosti</li> <li>■ zhoršená pracovní paměť</li> <li>■ poruchy paměti, resp. zhoršená schopnost oddáleného vybavení, oslabení okamžité paměti</li> <li>■ porucha pozornosti</li> <li>■ oslabení exekutivních funkcí</li> </ul>	Epstein et al., 2014

se SLE (oproti nemocným s jinou autoimunitní chorobou) léčených kortikoidy.

Charakteristické jsou **pocity euforie až manické epizody** (s distraktibilitou, excitací, hyperaktivitou a iritabilitou), které se mohou rozvinout až do psychotických stavů s halucinacemi, nebo stavy se symptomy **anxiety a deprese či extrémních výkyvů nálad** (Mackay, 2015; Bhangle et al., 2013; Flores et al., 2003).

Příznaky nastupují během **prvních dnů až týdnů** kortikoterapie a jsou závislé na dávce (v 1,3 % při užívání pod 40 mg, ale v 18,4 % u 80 a více mg prednisonu denně). Po vysazení kortikoidů do dvou až šesti týdnů ustupují. Účinná je symptomatická psychiatrická farmakoterapie.

Popsány byly také přechodné kognitivní deficity s dominující poruchou verbální a deklarativní paměti, závislé na dávce. **Po odnětí kortikoidů** se může do dvou až osmi týdnů dostavit **únava, nechutenství a deprese** (Flores et al., 2003).

Mechanismus, jímž glukokortikoidy způsobují neuropsychiatrické projevy, není znám, ale svoji roli bude nejspíše hrát snížení počtu glukokortikoidových receptorů v CNS a dále změna

aktivity mediátorových systémů (snížení aktivity serotoninu a zvýšení aktivity dopaminu v některých oblastech mozku) (Bhangle et al., 2013).

Ačkoliv uvedené potíže mohou být obvyklým účinkem kortikoterapie, nutno vždy kriticky posoudit i případy, kdy tato terapie není účinná na příznaky základního onemocnění a multidisciplinárně zvážit další terapeutické možnosti.

## Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je systémové onemocnění charakterizované především **zánětlivou polyartritidou malých kloubů na ruce a nohou**. Hlavním příznakem je otok a bolestivost doprovázená ranní ztuhlostí, přičemž progresující zánět postupně vede k rozvoji kloubních destrukcí. Toto onemocnění postihuje až 1 % populace, 3× častěji jsou postiženy ženy. U 80 % pacientů s RA jsou v séru **revmatoidní faktory (RF)**. Tyto faktory jsou však zachytitelné i u zdravých a ve větší míře i u pacientů s primárním Sjögrenovým syndromem a SLE.

Onemocnění může často začínat mimokloubními příznaky, tj. **únavou, slabostí,**

**subfebrilií, nechutenstvím, úbytkem hmotnosti, poruchou spánku, úzkostí a známkami deprese**. Z neurologických příznaků se vyskytuje neuropatie, častý je kompresivní syndrom karpiálního tunelu (Svobodová, 2012).

## Kognitivní dysfunkce u revmatoidní artritidy

Revmatoidní artritida může být provázena kognitivní poruchou, která se projevuje především **oslabením pozornosti, zrakově-prostorových a exekutivních funkcí** (především zhoršená schopnost konceptualizace, shiftingu a mentální flexibility).

Studie z roku 2012, jenž užíla baterii testů navrženou ACR (tabulka 2) u 115 pacientů s RA, objevila kognitivní deficit ve více než 4 subtestech (z 16) u 31 % testovaných subjektů. Dále pozorovala, že kognice je postižena více u nemocných s nižším vzděláním, nižším příjmem a u osob, které orálně užívají glukokortikoidy. Naopak statisticky nevýznamné se ukázaly faktory, jako je doba trvání onemocnění a jeho závažnost. Osoby s vyšším rizikem kardiovaskulárního onemocnění mají větší pravděpodobnost vyššího kognitivního deficitu (Shin et al., 2012).

U pacientů s RA často nacházíme pouze mírný kognitivní deficit, a to navzdory tomu, že pacienti subjektivně uvádějí závažnější poruchy kognice, jenž je limitují v každodenním životě. Je třeba vzít v úvahu, že **chronická bolest** provázející toto onemocnění, **psychická zátěž** s tím spojená, **depresivita, imobilita a celková** nepohoda mají výrazný podíl na oslabení kognitivních procesů v běžném životě a udržení soběstačnosti.

## Sjögrenův syndrom

Je systémové zánětlivé onemocnění charakterizované lymfocytární infiltrací a zhoršenou funkcí **exokrinních žláz (zvláště slinných a slzných)**. Projevuje se suchostí očí a úst, ale také žláz gastrointestinálního traktu, dýchacích cest kůže a sliznic. Sjögrenův syndrom je pokládán za **jedno z nejčastějších revmatických autoimunitních postižení** s prevalencí dosahující až 2,7 %, přičemž postihuje v 90 % ženy, nejčastěji v pátém decenniu. Počáteční nespecifické příznaky (únava, teploty, artralgie) mohou diagnóze onemocnění o mnoho let předcházet.

Z antinukleárních protilátek ANA jsou přítomny hlavně protilátky **anti-Ro (SSA)** a **anti-La**

**(SSB).** Sjögrenův syndrom se často vyskytuje v kombinaci s jiným autoimunitním onemocněním (revmatoidní artritida, SLE, tyreoiditida, NMO aj.) a bývá pak označován jako sekundární Sjögrenův syndrom (Svobodová, 2012).

Neurologické projevy jsou většinou periferní (symetrická senzomotorická neuropatie, postižení hlavových nervů a senzitivní neuronopatie s postižením pseudounipolárních buněk). Centrální postižení je vzácnější a zahrnuje vedle mírného kognitivního deficitu a bolestí hlavy i ložiskové projevy (afázie, fokální epileptický záchvat, myelopatii) (Goldstein, 2014).

## Kognitivní dysfunkce u primárního Sjögrenova syndromu (PSS)

Pacienti uvádějí zvýšenou unavitelnost, depresi a vegetativní symptomatologii. Mnohdy si stěžují na **zhoršenou schopnost soustředění a potíže udržet myšlenky** (Epstein et al., 2014).

Neuropsychologicky bylo vyšetřeno pouze několik desítek pacientů v několika studiích.

Popsány byly případy **rekurentní „subakutní encefalopatie“** (u 6 z 426 sledovaných pacientů) (Massara et al., 2010). Příznaky jako porucha soustředění a paměti, nevykonnost, vertiginózní potíže a poruchy vizu, byly mírné, přicházely opakovaně v průběhu 7 let sledování. Nález na MRI odhalil malé hyperintenzity v bílé hmotě, které se v průběhu sledování neměnily

a fokální abnormality perfuze na SPECT podporující roli vaskulopatie. Pacienti nebyli neuropsychologicky sledováni systematicky a do studie nebyli zahrnuti pacienti s mírným kognitivním deficitem.

Podrobné neuropsychologické vyšetření bylo provedeno u 25 pacientů s primárním Sjögrenovým syndromem (PSS) ve srovnání s 25 pacienty s roztroušenou sklerózou (RS) a kontrolami v prospektivní studii užívající baterii testů pro RS. Výsledky odhalily podobné postižení v obou sledovaných skupinách, kdy ve skupině PSS 10 pacientů dosáhlo kognitivního postižení na úrovni minimálního kognitivního deficitu (MCI) a 5 demence (Blanc et al., 2013).

Neuropsychologické vyšetření může odhalit **poruchu výbavnosti při zachované všípivosti, zpomalené psychomotorické tempo, zhoršení v oblasti okamžité paměti** (např. potíže v opakování čísel), **oslabení exekutivních funkcí a zhoršenou pozornost**. Ačkoliv pacienti se Sjögrenovým syndromem sami sebe hodnotí hůře v oblasti kognice, emocí i fyzických funkcí, často objektivně dosahují podobné úrovně fungování jako jedinci ze skupiny zdravých kontrol bez ohledu na zátěž související s jejich onemocněním (Epstein et al., 2014).

## Závěrem

Kognitivní dysfunkce u systémových onemocnění pojiva může být **časným a domi-**

**nantním projevem nemoci**, který negativně ovlivňuje kvalitu života nemocných.

Neuropsychologické vyšetření nachází subkortikální profil se **zpomalením psychomotorického tempa, poruchou pozornosti, exekutivních funkcí a prostorové orientace**.

Komorbiditou často bývá rozvoj **deprese a úzkosti**; psychotické manifestace jsou vzácnější.

V důsledku terapie kortikoidy se mohou v prvních dnech v závislosti na dávkách dostavit pocity euforie až manických epizod. Po vysazení kortikoidů se mohou naopak dostavit deprese.

**Nález kognitivní dysfunkce výše popsaného charakteru, u kterého není objasněna příčina**, by na druhé straně měl zahrnout eventualitu **systémové nemoci do rámce diferenciální diagnostiky**.

**Neuropsychologické vyšetření** by mělo být dostupnou součástí péče o nemocné, neboť může objektivizovat míru a **charakter kognitivního deficitu** (subjektivní vnímání deficitu je pro pacienty často závažné), přítomnost neuropsychiatrických symptomů a zhodnotit efekt zavedené léčby. Psycholog dále může **navrhnout a vést nefarmakologickou léčbu – systematickou psychoterapii** (např. kognitivně behaviorální terapii) a doporučit kognitivní trénink. Péče psychologa by měla být dostupnou součástí léčby u této skupiny nemocných, s potenciálem výrazně zlepšit kvalitu jejich života.

## LITERATURA

1. Armstrong LM. Handbook of Medical Neuropsychology: Applications of Cognitive Neuroscience, Carol L. Springer Science & Business Media, 2010 ISBN 1441913645, 9781441913647 p. 358.
2. Bhangle SD, Kramer N, Rosenstein ED. Corticosteroid-induced neuropsychiatric disorders: review and contrast with neuropsychiatric lupus. Rheumatol Int. 2013; 33(8): 1923–1932.
3. Blanc F, Longato N, Jung B, Kleitz C, Di Bitonto L, Cretin B, Collongues N, Sordet C, Fleury M, Poindron V, Gottenberg JE, Anne O, Lipsker D, Martin T, Sibilia J, de Seze J. Cognitive Dysfunction and Dementia in Primary Sjögren's Syndrome. ISRN Neurol. 2013; 2013: 501327.
4. Brey RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome continuum: Lifelong Learning in Neurology. 14 (1, Neurologic Manifestations Of Systemic Disease): 94–119, February 2008.
5. Epstein LC, Masse G, Harmatz JS, Scott TM, Papas AS, Greenblatt DJ. Characterization of cognitive dysfunction in Sjögren's syndrome patients. Clinical Rheumatology [online]. 2014, 33(4): 511–52.

6. Flores BH, Kenna Gumina H. The Neuropsychiatric Sequelae of Steroid Treatment 2003 [http://www.dianaafoundation.com/articles/df\\_04\\_article\\_01\\_steroids\\_pg01.html](http://www.dianaafoundation.com/articles/df_04_article_01_steroids_pg01.html).
7. Goldstein JM. Neurologic complications of rheumatic disease. Continuum (Minneapolis). 2014 Jun; 20 (3 Neurology of Systemic Disease): 657–669.
8. Horák M, Skácelová M, Smržová A, Zadražil J, Cíferská H, Tišchý T, Heřmanová Z, Langová K, Žurek M. Systémový lupus erythematosus – prototyp autoimunitní choroby, diagnostika a léčba, Med. Praxi 2010; 7(4): 177–181.
9. Kivity S, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G, Chapman J, Shoenfeld Y. Neuropsychiatric lupus: a mosaic of clinical presentations. BMC Med. 2015; 13: 43.
10. Kozora E, Hanly JG, Lapteva L, Filley MCh. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: Past, present, and future. Arthritis & Rheumatism [online]. 2008; 58(11): 3286–3298.
11. Mackay M. Lupus brain fog: a biologic perspective on cognitive impairment, depression, and fatigue in systemic lupus erythematosus. Immunol Res. 2015 Oct 19.

12. Massara A, Bonazza S, Castellino G, Cianiatti L, Trotta F, Borrelli M, Feggi L, Govoni M. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome: unusual, but not unremarkable-clinical, serological characteristics and outcomes in a large cohort of Italian patients. Rheumatology (Oxford). 2010; 49(8): 1540–1549.
13. Morris G, Berk M, Walder K, Maes M. Central pathways causing fatigue in neuro-inflammatory and autoimmune illnesses. BMC Med. 2015; 13: 28.
14. Segal BM, Pogatchnik B, Holker E, Liu H, Sloan J, Rhodus N, Moser KL. Primary Sjögren's syndrome: cognitive symptoms, mood, and cognitive performance. Acta Neurol Scand. 2012; 125(4): 272–278.
15. Shin SY, Katz P, Wallhagen M, Julian L. Cognitive impairment in persons with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012; 64(8): 1144–1150.
16. Svobodová R. Systémová onemocnění pojiva a jejich komplikace. Interní med. 2012; 14(11): 443–446.
17. Tomek A. Vaskulitidy centrálního nervového systému. Neurol. praxi 2015; 16(6): 334–339.