

# Pravidelný monitoring kognitivních funkcí při roztroušené skleróze

Mgr. Jiří Motýl, Ph.D., doc. MUDr. Tomáš Uher, Ph.D.

Centrum pro demyelinizační onemocnění, Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd,  
1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Prevalence kognitivního deficitu u roztroušené sklerózy (RS) je udávána mezi 35 a 65 %. Kognitivní deficit většinou nabývá mírného rázu. U RS bývají nejčastěji zasaženy kognitivní domény rychlosti zpracování informací a epizodické paměti. Pravidelný monitoring kognitivních funkcí při onemocnění RS nám poskytuje významné údaje o aktivitě onemocnění, které můžeme zohlednit při péči a léčbě, a to ještě před tím, než se u osoby s RS plně projeví porucha kognitivních funkcí. Pro monitoraci onemocnění jsou doporučovány neuropsychologické baterie BICAMS, MACFIMS nebo test SDMT. K hodnocení významné změny v kognitivním výkonu lze využít postupy indexu spolehlivé změny (RCI) nebo na regresi založené standardizované změny (SRB).

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, neuropsychologie, kognice, kognitivní deteriorace, SDMT, BICAMS, MACFIMS, index spolehlivé změny, screening kognice.

## Regular monitoring of cognitive functions in multiple sclerosis

Prevalence of cognitive impairment in multiple sclerosis (MS) is reported to be in range between 35% and 65%. Cognitive impairment in MS has usually a mild form with information processing speed and episodic memory being the most affected cognitive domains. Annual neuropsychological screening of people with MS can provide clinicians with useful data on disease activity and progression; even before the threshold for cognitive impairment is reached. Neuropsychological test batteries BICAMS, MACFIMS or the SDMT test are recommended as the tools of choice for neuropsychological monitoring of MS. The change in cognitive outcomes can be evaluated by Reliable Change Index (RCI) or Standardized Regression Based (SRB) change norm.

**Key words:** multiple sclerosis, neuropsychology, cognition, cognitive decline, SDMT, BICAMS, MACFIMS, reliable change index, cognitive screening.

Roztroušená skleróza (RS) se kromě typických centrálních neurologických příznaků, jako jsou změny citlivosti a symptomy v oblasti motoriky či optická neuritida (Dobson et Giovannoni, 2019), může projevovat i příznaky z oblasti kognitivních funkcí (Benedict et al., 2020).

To ostatně není nic nového, již Jean Martin Charcot v 19. století popisoval své pozorování deteriorace kognice u pacientů s RS takto: „zřetelné oslabení paměti, myšlení je formováno pomaleji a intelektové a emoční schopnosti jsou celkově otupělé.“ (cit. dle Westervelt, 2015). I přesto se ale po desítky let monitoring akti-

vity onemocnění upíral především do jiných oblastí příznaků RS. Vše se začalo měnit až na přelomu 80. a 90. let 20. století díky novým zobrazovacím metodám a novým postupům v rámci neuropsychologického vyšetření, které vyšetření zkrátily a zvýšily senzitivitu detekce kognitivního deficitu, a tudíž zpřístupnily širšímu spektru pacientů (Benedict et al., 2017; Rao, 1990; Rao et al., 1989). Od té doby výzkum a klinická praxe v oblasti neuropsychologie RS zaznamenala nebývalý rozvoj a neuropsychologické vyšetření si čím dál častěji nachází cestu do běžné klinické praxe RS center.

## Kognitivní deteriorace při onemocnění RS

Výsledky posledních 30 let výzkumu ukazují, že prevalence kognitivního deficitu u lidí s RS je poměrně vysoká, nejčastěji se udává rozmezí mezi 35 a 65 %. Toto široké rozpětí je nejběžněji zdůvodňováno rozdíly v metodologii studií, rozdílnou prevalencí dle jednotlivých subtypů onemocnění a rozdíly v trvání a tíži onemocnění pacientů (Benedict et al., 2020). Například u pacientů s nově diagnostikovanou RS je prevalence kognitivního deficitu jen kolem 10–25 % (Benedict et al.,



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: Mgr. Jiří Motýl, Ph.D., [jiri.motyl@vfn.cz](mailto:jiri.motyl@vfn.cz)

Centrum pro demyelinizační onemocnění, Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN  
Karlovo náměstí 32, 120 00 Praha

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(5):400–405

Článek přijat redakcí: 26. 6. 2022

Článek přijat k publikaci: 9. 7. 2022

2020; Uher et al., 2014). Vliv může mít i postupné rozšíření moderních léků ovlivňujících průběh nemoci v uplynulých dvou dekadách. Vyšší prevalence kognitivního deficitu při roztroušené skleróze mohou pocházet z dřívějších let, kdy tato moderní léčba nebyla v takové míře rozšířená (Harel et al., 2019; Labiano-Fontcuberta et al., 2022). Kognitivní deficit u lidí s RS má nejčastěji mírný charakter (Benedict et al., 2020; Ruano et al., 2017), závažné poruchy kognice u lidí s RS nejsou běžné, typicky se s nimi setkáváme až v pozdních, progresivních fázích onemocnění (Ruano et al., 2017; Westervelt, 2015). Jak již bylo ale naznačeno, zasažení kognitivních funkcí může nastávat ve všech fázích onemocnění RS, nejen v progresivních pokročilých stádiích, kognitivní poruchy jsou reportovány jak u lidí s klinicky izolovaným syndromem (CIS) (Uher et al., 2014), tak u lidí s radiologicky izolovaným syndromem (RIS) (Lebrun et al., 2010) nebo u lidí v preklinické fázi onemocnění (Cortese et al., 2016).

Typicky ale pozorujeme takzvaný kognitivní klinicko-radiologický paradox, kdy v počátcích onemocnění i přes narůstající radiologický nález zůstává kognitivní výkonost relativně zachovaná. Teprve v určitém bodě progresu onemocnění dochází ke kognitivnímu zlomu a postupné kognitivní deterioraci, pravděpodobně vlivem funkčního kolapsu neuronových sítí zodpovědných za kognitivní výkon. Tento fenomén bývá nejčastěji vysvětlován hypotézami kognitivní rezervy a možnostmi neuroplasticity před dosažením kognitivního zlomu (Schoonheim, Meijer et Geurts, 2015; Sumowski et Leavitt, 2013; Sumowski et al., 2014; Uher et al., 2018).

Kognitivní profil je při onemocnění RS nespecifický. Nejčastěji jsou při RS zasaženy kognitivní domény rychlosti zpracování informací a oblast učení a epizodické paměti (Benedict et al., 2006; Rao et al., 1991). O něco méně pozorujeme poruchy exekutivních funkcí, vizuospatálních funkcí nebo snížení verbální fluence (Benedict et al., 2006). Lidé s RS jako klinicky relevantní reportují také obtíže s multitaskingem nebo hledáním slov, tyto kognitivní problémy jsou ale kvůli malé dostupnosti adekvátních metod málokdy objektivizovány neuropsychologickým vyšetřením (Brandstadter et al., 2020; Sumowski et al., 2018).

V posledních letech zároveň pokročil výzkum v oblasti kognitivních fenotypů u RS. De Meová a kolektiv (2021) v této oblasti přináší asi zatím nejkomplexnější pohled, obohacený o koreláty s nálezy na magnetické rezonanci (MR) a o porovnání s kontrolní skupinou. Autoři hovoří o celkově pěti kognitivních fenotypech u lidí s RS:

1. zachovalý kognitivní výkon,
2. mírný deficit v paměti pro verbální materiál/ sémantické verbální fluenci,
3. mírný multidoménový deficit,
4. těžký exekutivně-pozornostní deficit a
5. těžký multidoménový deficit (De Meo et al., 2021).

### Pravidelný monitoring kognitivních funkcí při RS

Neuropsychologický monitoring si v posledních letech získává stále větší pozornost v praxi RS center. V této oblasti se ale nyní nejedná jen o klasická posudková či jednorázová vyšetření na žádost lékaře, čím dál častěji sledujeme i zavádění pravidelného screeningu kognitivních funkcí. Jedná se o další z nástrojů, skrze které lze monitorovat aktivitu onemocnění. Cíl je obdobný jako u dalších monitorovacích vyšetření průběhu onemocnění RS – zachytit případnou progresi onemocnění včas (Sumowski et al., 2018) a terapeuticky zasáhnout.

Kromě klasické postupné kognitivní deteriorace při RS můžeme pozorovat i dočasné horšení kognitivních schopností, například během relapsu onemocnění, s částečnou nebo úplnou úpravou (Benedict et al., 2014; Benedict et al., 2020; Benedict et al., 2020; Giedraitienė, Kaubrys et Kizlaitienė, 2018). Někdy se hovoří i o čistě kognitivních relapsech, tato teorie je ale stále jen málo prozkoumána (Meli et al., 2020; Motyl et al., 2021; Pardini et al., 2014; Ruet, 2021). Prudké zhoršení kognitivních funkcí také může značit rozvoj závažných nežádoucích efektů léčby, jako u progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) při léčbě natalizumabem (Scarpazza et al., 2017). Cílem pravidelného monitorování kognitivních funkcí pak je nejen včasné zachycení kognitivního deficitu (nejčastěji definovaného jako výkon pod -1,5 směrodatné odchylky od průměru zdravých jedinců), ale i zachycení kognitivní deteriorace před tím, než výkon vůbec poklesne k hranici

kognitivního deficitu (Sumowski et al., 2018). I pokles kognitivního výkonu v pásmu normálního výkonu může mít závažný dopad na kvalitu života a pracovní výkon, obzvláště u pacientů se zaměstnáním náročným na kognitivní výkon.

U lidí s RS je nyní v neuropsychologické diagnostice doporučováno využívat testové baterie Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) a Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS) (Benedict et al., 2012; Benedict et al., 2006; Kalb et al., 2018). Obě doporučené baterie BICAMS i MACFIMS byly validovány i pro české prostředí (Dusanková et al., 2012). MACFIMS je komplexní baterie pokrývající všechny nejčastěji postižené kognitivní domény při RS, jejíž administraci trvající 60–90 minut by měli zajišťovat kliničtí psychologové, zatímco BICAMS je kratší screeningová baterie zahrnující testy rychlosti zpracování informací a verbální i non-verbální testy epizodické paměti a učení. Baterii BICAMS může administrovat i řádně proškolený zdravotnický personál. Její administrace trvá 15–20 minut (Benedict et al., 2012; Langdon et al., 2012).

Ačkoliv se jedná z hlediska klasických standardizovaných neuropsychologických vyšetření spíše o kratší testové baterie, pro účely pravidelného screeningu jde z finančního a personálního hlediska stále o příliš časové i finančně nákladná vyšetření. Pro tyto účely bývá proto doporučován nejsenzitivnější test pro detekci kognitivního deficitu při RS – test kódování symbolů a čísel (Symbol Digit Modalities Test – SDMT) v orální verzi administrace, nebo jeho počítačové adaptace jako například Processing Speed Test (PST) (Kalb et al., 2018; Rao et al., 2017; Smith, 1982). Elektronické verze neuropsychologických testových metod obecně do budoucna přinášejí příslib zjednodušení a zrychlení kognitivního screeningu a mohly by být metodou jeho širšího zavedení do praxe (Rao, 2018; Wojcik et al., 2019). Naopak se nedoporučuje používat screeningové nástroje těžších poruch kognice, jako je například Montrealský kognitivní test (MoCA) nebo Mini-Mental State Examination (MMSE), jelikož tyto metody bývají při vyšetření mírných kognitivních změn u RS jen málo citlivé. Podobný screening jedním testem zabere přibližně jen 5 minut.

Zmíněné standardy a doporučení k neuropsychologickému vyšetření a neuropsychologické péči o lidi s RS vycházejí z nedávného stanoviska odborného panelu americké *National Multiple Sclerosis Society* (Kalb et al., 2018). Pravidelný screening alespoň testem SDMT nebo jeho ekvivalentem je doporučován alespoň jednou ročně. Z hlediska cíle zaznamenat případné horšení kognitivního výkonu co nejdříve je zcela zásadní především vstupní vyšetření na začátku onemocnění. S tím můžeme v budoucnu kognitivní výkon porovnávat. Cílem je zjištění individuální vstupní úrovně kognitivního výkonu u každého pacienta/ky, se kterou hypotézu o možné kognitivní deterioraci v budoucnu poměříme.

Pokud má screening fungovat a na každoroční vyšetření nejsou kapacity, pak alespoň vstupní vyšetření je vhodným základem pro další rozvoj monitorování. Z tohoto důvodu by měl být první screening proveden co nejdříve po začátku onemocnění (ale zároveň již za stabilizovaného stavu, tj. mimo klinickou ataku onemocnění a v době relativní psychické stabilizace pacienta po vstupním diagnostickém procesu). Dodatečným screeningovým vyšetřením nad rámec každoročního pravidelného testování také můžeme hodnotit efekt léčby, podezření na relaps onemocnění zasahující kognitivní funkce, stabilizaci po relapsu apod. (Kalb et al., 2018).

Pokud na základě pravidelného screeningu získáme podezření na deterioraci kognitivních funkcí, následovat by mělo komplexní neuropsychologické vyšetření (Kalb et al., 2018; Rao, 2018). To by mělo následovat, i pokud vstupní vyšetření ukáže podezření na kognitivní deficit. Případně je vhodné zařadit komplexní vyšetření i v situacích, kdy si pacient nebo blízké okolí již předem stěžuje na subjektivní kognitivní obtíže. U dětské populace s RS je vhodné zařadit podrobnější vyšetření i v případě jinak nevysvětlitelných změn fungování dítěte ve škole (ať již stran chování, nebo prospěchu) (Kalb et al., 2018). U subjektivních stížností pacientů na poruchy kognice je ale nutné zmínit, že často mohou souviset spíše se zvýšenou depresivitou či úzkostností než přímo s objektivním horšením kognitivních funkcí (D'Hooghe et al., 2020; Hughes et al., 2019; Julian, Merluzzi et Mohr,

2007), v těchto případech je tak vhodné věnovat i zvýšenou pozornost poruchám nálady a případnou afektivní poruchu efektivně zaléčit. Je doporučováno pravidelný kognitivní screening vždy doplnit i o alespoň základní screening neuropsychiatrického stavu daného člověka (Kalb et al., 2018).

Komplexní vyšetření namísto screeningu by pak mělo být samozřejmým standardem při potřebě hodnocení stavu kognitivních funkcí pro potřeby invalidního důchodu, řidičského oprávnění, zbrojního průkazu nebo na základě indikace lékaře či při vstupním vyšetření před kognitivním tréninkem.

## **Otázky spojené s pravidelným monitoringem**

Pravidelný každoroční screening testem SDMT může dle prvotních výsledků zachytit kognitivní deterioraci u přibližně 6 % pacientů, přičemž u 4 % z nich není kognitivní deteriorace doprovázena klasickými markery horšení neurologické disability (Motyl et al., 2021). Podobné výsledky ale přinášejí dvě hlavní otázky: 1) Jak spolehlivě hodnotit rozdíl ve skórech mezi dvěma vyšetřeními, tedy kde leží ideální cut-off rozdílu mezi dvěma skóry?, 2) Jak na zjištěnou deterioraci kognitivních funkcí reagovat?

Odpověď na obě otázky je o něco obsáhlejší, podívejme se na ně odděleně. Správné vyhodnocení rozdílu ve skórech mezi dvěma vyšetřeními vyžaduje alespoň základní orientaci v psychometrických postupech. Opakované neuropsychologické vyšetření, i když jen v podobě screeningu, klade na klinické psychology a neuropsychology zcela nové diagnostické nároky oproti vyšetření jednorázovému. Doporučení pro opakovaná vyšetření popsala Americká akademie klinické neuropsychologie (Heilbronner et al., 2010). Kromě obligátního doporučení použít alternativní ekvivalentní verze testů je vhodné mít i velmi kvalitní normativní data a především data o fungování jednotlivých testů v retestové situaci, tedy data o jejich test-retestové reliabilitě. Psychologové zabývající se repetitivním testováním by navíc měli mnohem podrobněji sledovat aktuální psychometrický výzkum u jednotlivých metod, které používají. Každý psycholog interpretující podobná longitudinální data by měl být seznámen

s koncepty indexu spolehlivé změny (RCI: Reliable Change Index) a na regresi založené standardizované změny (SRB: Standardized Regression-Based Change) (Heilbronner et al., 2010).

Postupy výpočtu indexů spolehlivé změny (RCI) pro české prostředí skvěle shrnuli Cígler a Šmíra (2015). Výpočty lze jednoduše zvládnout s pomocí kancelářských programů. Postup hodnocení spolehlivé změny navíc získává na popularitě i v mezinárodním prostředí RS, kde doposud byla používána o něco jednodušší a podstatně méně spolehlivá měřítka (Strober et al., 2022; Weinstock et al., 2021). Stroberová a kolektiv (2022) navíc představili regresní rovnice pro hodnocení změny výkonu (SRB) v nejpoužívanějším screeningovém testu SDMT. To představuje výrazný posun vpřed, který zajistí kvalitnější hodnocení změn v čase při screeningovém monitoringu tímto testem. V tomto ohledu se jedná o mnohem spolehlivější metriku než dříve často zmiňovaný a bohužel i často používaný index změny tvořený obyčejným rozdílem ve výsledných hrubých skórech testu (tj. signifikantní retestový pokles o 4 body v testu SDMT) (Morrow et al., 2010). Signifikantní pokles o 4 body v testu SDMT byl stanoven výzkumně na skupinové úrovni, kde nebyla zohledněna individuální chyba měření. Pro individuální neuropsychologickou diagnostiku se tak jedná o měřítko čistě pomocné, které by k individuální diagnostice kognitivní deteriorace nemělo být používáno.

Co se druhé otázky na reakci při zaznamenané a potvrzené kognitivní deterioraci týče, nabízí se více možných postupů. Můžeme jednak poskytnout možnost včasné adaptace na probíhající změny (například skrze naučení a konzultaci strategií zvládání nastalých potíží, podpoření vytvoření podpůrných psychosociálních sítí či skrze podporu adaptace/změny domácího či pracovního prostředí). Zároveň ale můžeme nabídnout i možnosti kognitivního tréninku nebo jiného cvičení. Předběžné výsledky ukazují, že kognitivní trénink je účinnější při menším strukturálním poškození CNS. Velmi vhodná může být kombinace s psychoterapií či jinými aktivitami, například fyzickým cvičením. Psychotherapie je obzvláště vhodná v případech, kdy lze očekávat, že je kognitivní deficit částečně či úplně způsobován/

INZERCE



doprovázen poruchami nálady, fyzická aktivity (např. aerobní chůze) pak obecně vykazuje protektivní účinek na kognitivní výkon (Benedict et al., 2020; Fuchs et al., 2019; Chen, Chiaravallotti et Deluca, 2021; Kramer et al., 1999; Leavitt et al., 2020; Martínez-González et Piqueras, 2015; Sandroff et al., 2016).

Nicméně velkým, i když částečně stále kontroverzním cílem v budoucí péči o osoby s RS je i možnost eskalace léčby RS v případě zaznamenané kognitivní deteriorace (Amato, 2018; Portaccio, 2018; Weinstock-Guttman, Eckert et Benedict, 2018). Cílem takového postupu by bylo zpomalit nebo zastavit progresi onemocnění. Kontroverze tento návrh vzbuzuje v tom ohledu, že ačkoliv se má za prokázané, že moderní léčba zpomaluje kognitivní deterioraci způsobenou RS (Labiano-Fontcuberta et al., 2022; Landmeyer et al., 2020; Weinstock-Guttman et al., 2018), naše poznání není z mnoha hledisek na individuální úrovni tak daleko, aby mohl být samotný nález kognitivní deteriorace podkladem pro eska-

laci léčby (Amato et Krupp, 2020; Portaccio, 2018). Nepochybně se ale již nyní může prokázaný kognitivní pokles v kombinaci s dalšími poznatky použít jako pomocné vyšetření, které neurologům pomůže v jejich diagnostické rozvaze. Obzvláště zpozornět bychom pak měli u lidí, u kterých je kognitivní deteriorace doprovázena pro kognici nepříznivými faktory, jako je velké množství T2-vážených lézí či celkově vyšší míra atrofie mozku, při kterých je riziko rozvoje kognitivního deficitu zvýšené (Labiano-Fontcuberta et al., 2022; Uher et al., 2018; Uher et al., 2017).

## Závěr

V posledních letech se neuropsychologické vyšetření čím dál více etabluje jako běžná praxe při sledování vývoje RS v běžné klinické praxi. Kromě standardních jednorázových vyšetření, ať již posudkových nebo klinických, jsou při sledování RS doporučována i pravidelná sledování pro zaznamenání možné progresi onemocnění. Pro sledování jsou

doporučovány standardizované neuropsychologické metody (SDMT) či baterie (BICAMS a MACFIMS). Pravidelný screening kognitivních funkcí by měl být zahájen již v počátcích onemocnění.

Ačkoliv se má za prokázané, že efektivnější moderní léčba zpomaluje i kognitivní deterioraci, naše poznání na individuální úrovni ještě není tak daleko, aby bylo možné eskalovat léčbu jen na základě potvrzeného horšení kognitivního výkonu. Vyšetření kognice ale může sloužit jako jedno z pomocných vyšetření napomáhajících terapeutické rozvaze. Proto je v současnosti důležitým cílem v péči o lidi s RS hlavně kognitivní deterioraci předcházet. Vzhledem ke skutečnosti, že nejen klinická, ale i radiologická aktivita nemoci je spojená s vyšším rizikem rozvoje kognitivního deficitu v budoucnosti, neměli bychom váhat s časnou eskalací nebo změnou imunomodulační terapie u indikovaných pacientů se známkami aktivity onemocnění.

## LITERATURA

1. Amato MP. A decline in cognitive function should lead to a change in disease-modifying therapy – Commentary. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018;24(13):1685-1686. doi:10.1177/1352458518787721.
2. Amato MP, Krupp LB. Disease-modifying therapy aids cognition in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2020;16(10):525-526. doi:10.1038/s41582-020-0383-x.
3. Benedict RH, Amato MP, Boringa J, et al. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol*. 2012;12:55. doi:10.1186/1471-2377-12-55.
4. Benedict RH, Morrow S, Rodgers J, et al. Characterizing cognitive function during relapse in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(13):1745-1752. doi:10.1177/1352458514533229.
5. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JGG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *The Lancet Neurology*. 2020;19(10):860-871. doi:10.1016/s1474-4422(20)30277-5.
6. Benedict RHB, Cookfair D, Gavett R, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2006;12(04). doi:10.1017/s1355617706060723.
7. Benedict RHB, DeLuca J, Enzinger C, et al. Neuropsychology of Multiple Sclerosis: Looking Back and Moving Forward. *J Int Neuropsychol Soc*. 2017;23(9-10):832-842. doi:10.1017/S1355617717000959.
8. Benedict RHB, Pol J, Yasin F, et al. Recovery of cognitive function after relapse in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020;1352458519898108. doi:10.1177/1352458519898108.
9. Brandstadter R, Fabian M, Leavitt VM, et al. Word-finding difficulty is a prevalent disease-related deficit in early multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(13):1752-1764. doi:10.1177/1352458519881760.
10. Cíglér H, Šmíra M. Chyba měření a odhad pravého skóru: Připomenutí některých postupů Klasické testové teorie. *Testforum*. 2015;4(6). doi:10.5817/tf2015-6-104.
11. Cortese M, Riise T, Bjornevik K, et al. Preclinical disease activity in multiple sclerosis: A prospective study of cognitive per-

- formance prior to first symptom. *Ann Neurol*. 2016;80(4):616-624. doi:10.1002/ana.24769.
12. D'Hooghe MB, De Cock A, Van Remoortel A, et al. Correlations of health status indicators with perceived neuropsychological impairment and cognitive processing speed in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;39:101904. doi:10.1016/j.msard.2019.101904.
13. De Meo E, Portaccio E, Giorgio A, et al. Identifying the Distinct Cognitive Phenotypes in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*. 2021;78(4):414. doi:10.1001/jamaneurol.2020.4920.
14. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *European Journal of Neurology*. 2019;26(1):27-40. doi:10.1111/ene.13819.
15. Dusanakova JB, Kalincik T, Havrdova E, Benedict RH. Cross cultural validation of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) and the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Clin Neuropsychol*. 2012;26(7):1186-1200. doi:10.1080/13854046.2012.725101.
16. Fuchs TA, Ziccardi S, Dwyer MG. Response heterogeneity to home-based restorative cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: An exploratory study. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;34:103-111. doi:10.1016/j.msard.2019. 06. 026.
17. Giedraitienė N, Kaubrys G, Kizlaitytė R. Cognition During and After Multiple Sclerosis Relapse as Assessed With the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis. *Sci Rep*. 2018;8(1):8169. doi:10.1038/s41598-018-26449-7.
18. Harel Y, Kalron A, Menascu S, et al. Cognitive function in multiple sclerosis: A long-term look on the bright side. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221784. doi:10.1371/journal.pone.0221784.
19. Heilbronner RL, Sweet JJ, Attix DK, et al. Official position of the American Academy of Clinical Neuropsychology on serial neuropsychological assessments: the utility and challenges of repeat test administrations in clinical and forensic contexts. *The Clinical Neuropsychologist*. 2010;24(8):1267-1278. doi:10.1080/13854046.2010.526785.
20. Hughes AJ, Bhattarai J, Jagriti PS, Beier M. Depressive

- symptoms and fatigue as predictors of objective-subjective discrepancies in cognitive function in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019;30:192-197. doi:10.1016/j.msard.2019. 01. 055.
21. Chen MH, Chiaravallotti ND, Deluca J. Neurological update: cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2021;268(12):4908-4914. doi:10.1007/s00415-021-10618-2.
22. Julian L, Merluzzi NM, Mohr DC. The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007;13(1):81-86. doi:10.1177/1352458506070255.
23. Kalb R, Beier M, Benedict RH, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler*. 2018;24(13):1665-1680. doi:10.1177/1352458518803785.
24. Kramer AF, Hahn S, Cohen NJ, et al. Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature*. 1999;400(6743):418-419. doi:10.1038/22682.
25. Labiano-Fontcuberta A, Costa-Frossard L, Sainz de la Maza S, et al. The effect of timing of high-efficacy therapy on processing speed performance in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2022;64. doi:10.1016/j.msard.2022.103959.
26. Landmeyer NC, Burkner PC, Wiendl H, et al. Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurology*. 2020;94(22):e2373-e2383. doi:10.1212/WNL.0000000000009522.
27. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler*. 2012;18(6):891-898. doi:10.1177/1352458511431076.
28. Leavitt VM, Brandstadter R, Fabian M, et al. Dissociable cognitive patterns related to depression and anxiety in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020;26(10):1247-1255. doi:10.1177/1352458519860319.
29. Lebrun C, Blanc F, Brassat DJ, et al. Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2010;16(8):919-

925. doi:10.1177/1352458510375707.

30. Martínez-González AE, Piqueras JA. Long-term effectiveness of combined cognitive-behavioral and neuropsychological intervention in a case of multiple sclerosis. *Neurocase*. 2015;21(5):584-591. doi:10.1080/13554794.2014.960425.
31. Meli R, Roccatagliata L, Capello E, et al. Ecological impact of isolated cognitive relapses in MS. *Mult Scler*. 2020;26(1):114-117. doi:10.1177/1352458518813722.
32. Morrow SA, Drake A, Zivadinov R, et al. Predicting loss of employment over three years in multiple sclerosis: clinically meaningful cognitive decline. *Clin Neuropsychol*. 2010;24(7):1131-1145. doi:10.1080/13854046.2010.511272.
33. Motyl J, Friedova L, Vaneckova M, et al. Isolated Cognitive Decline in Neurologically Stable Patients with Multiple Sclerosis. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3). doi:10.3390/diagnostics11030464.
34. Pardini M, Uccelli A, Grafman J, et al. Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(9):1035-1037. doi:10.1136/jnnp-2013-307275.
35. Portaccio E. A decline in cognitive function should lead to a change in disease-modifying therapy – No. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018;24(13):1683-1684. doi:10.1177/1352458518783357.
36. Rao SM. *A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis*. New York: National Multiple Sclerosis Society. 1990.
37. Rao SM. Role of Computerized Screening in Healthcare Teams: Why Computerized Testing is Not the Death of Neuropsychology. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2018;33(3):375-378. doi:10.1093/arclin/acx137
38. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991;41(5):685-691. doi:10.1212/wnl.41. 5. 685.
39. Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, et al. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology*. 1989;39(2):161-161. doi:10.1212/wnl.39. 2. 161.
40. Rao SM, Losinski G, Mourany L, et al. Processing speed test: Validation of a self-administered, iPad((R))-based tool for screening cognitive dysfunction in a clinic setting. *Mult Scler*. 2017;23(14):1929-1937. doi:10.1177/1352458516688955.
41. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler*. 2017;23(9):1258-1267. doi:10.1177/1352458516674367.
42. Ruet A. Do isolated cognitive relapses exist? Commentary. *Multiple Sclerosis Journal*. 2021;27(10):1489-1490. doi:10.1177/13524585211034123.
43. Sandroff BM, Motl RW, Scuddey MR, Deluca J. Systematic, Evidence-Based Review of Exercise, Physical Activity, and Physical Fitness Effects on Cognition in Persons with Multiple Sclerosis. *Neuropsychology Review*. 2016;26(3):271-294. doi:10.1007/s11065-016-9324-2.
44. Scarpazza C, De Rossi N, Moiola L, et al. The still under-investigated role of cognitive deficits in PML diagnosis. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders*. 2017;2(1). doi:10.1186/s40893-016-0018-7.
45. Schoonheim MM, Meijer KA, Geurts JJ. Network collapse and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2015;6:82. doi:10.3389/fneur.2015.00082.
46. Smith A. Symbol Digit Modalities Test (SDMT): Manual. Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 1982.
47. Strober LB, Bruce JM, Arnett PA, et al. A much needed metric: Defining reliable and statistically meaningful change of the oral version Symbol Digit Modalities Test (SDMT). *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2022;57:103405. doi:10.1016/j.msard.2021.103405.
48. Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology*. 2018;90(6):278-288. doi:10.1212/WNL.0000000000004977.
49. Sumowski JF, Leavitt VM. Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19(9):1122-1127. doi:10.1177/1352458513498834.
50. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, et al. Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology*. 2014;82(20):1776-1783. doi:10.1212/WNL.0000000000000433.
51. Uher T, Blahova-Dusankova J, Horakova D, et al. Longitudinal MRI and neuropsychological assessment of patients with clinically isolated syndrome. *J Neurol*. 2014;261(9):1735-1744. doi:10.1007/s00415-014-7413-9.
52. Uher T, Krasensky J, Sobisek L, et al. Cognitive clinico-radiological paradox in early stages of multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5(1):81-91. doi:10.1002/acn3.512.
53. Uher T, Vaneckova M, Sormani MP, et al. Identification of multiple sclerosis patients at highest risk of cognitive impairment using an integrated brain magnetic resonance imaging assessment approach. *Eur J Neurol*. 2017;24(2):292-301. doi:10.1111/ene.13200.
54. Weinstock-Guttman B, Eckert S, Benedict RH. A decline in cognitive function should lead to a change in disease-modifying therapy – Yes. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018;24(13):1681-1682. doi:10.1177/1352458518783364.
55. Weinstock Z, Morrow S, Conway D, et al. Interpreting change on the Symbol Digit Modalities Test in people with relapsing multiple sclerosis using the reliable change methodology. *Mult Scler*. 2021;13524585211049397. doi:10.1177/13524585211049397.
56. Westervelt HJ. Dementia in Multiple Sclerosis: Why Is It Rarely Discussed? *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2015;30(2):174-177. doi:10.1093/arclin/acu095.
57. Wojcik CM, Beier M, Costello K, et al. Computerized neuropsychological assessment devices in multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019;25(14):1848-1869. doi:10.1177/1352458519879094.