

Ochranné faktory kognitivního deficitu u roztroušené sklerózy

Protective factors for cognitive impairment in multiple sclerosis

Souhrn

Roztroušená skleróza je často doprovázena rozvojem kognitivního deficitu, který se může projevit ve všech stádiích a formách onemocnění. Vzhledem k výrazně negativnímu dopadu oslabené kognice na celkovou kvalitu života pacientů je otázkou, které faktory pomáhají zachovat kognitivní výkonnost. Přehledový článek se zaměřuje na protektivní roli mozkové a zejména kognitivní rezervy, která se tvoří intelektuálním obohacováním během života. Uvádíme dosavadní zjištění ohledně role verbální inteligence, vzdělání, povolání či věnování se kognitivně stimulujícím volnočasovým aktivitám, které mohou přispívat k lepší neuropsychologické prognóze. Studie poukazují na skutečnost, že nejenom vrozené faktory a premorbidní chování pacientů, ale i aktivní zapojování do kognitivně stimulujících aktivit pomáhá snižovat negativní dopad onemocnění na kognitivní status. Limity dosavadních studií a další směřování výzkumu jsou zvažovány.

Abstract

Multiple sclerosis is often accompanied by cognitive deficits that occur in all stages and subtypes of the disease. Given the significantly negative impact of cognitive impairment on the overall quality of life of patients, we need to ask which factors help maintain cognitive function. The current review addresses the protective role of the brain reserve and, in particular, the cognitive reserve built by lifetime intellectual enrichment. We summarize recent findings based on these factors, such as verbal intelligence, education, occupation attainment or participation in cognitively stimulating leisure activities that may contribute to a better neuropsychological prognosis. The studies show that not only hereditary factors and premorbid behavior but even ongoing participation in cognitively stimulating activities may attenuate the negative effects of the disease on cognitive status. Limitations of the current research and its future directions are discussed.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**P. Strádalová^{1,2}, P. Štourač^{1,3},
E. Králíčková Nekvapilová¹**

¹ Neurologická klinika LF MU a FN Brno

² Oddělení klinické psychologie FN Brno

³ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno



Mgr. Petra Strádalová
Neurologická klinika LF MU
a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: stradalova.petra@fnbrno.cz

Přijato k recenzi: 22. 6. 2017

Přijato do tisku: 3. 1. 2018

Klíčová slova

roztroušená skleróza – kognice – kognitivní rezerva – neuropsychologie

Key words

multiple sclerosis – cognition – cognitive reserve – neuropsychology

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické neurologické onemocnění charakterizované autoimunitními záněty a postupujícím neurodegenerativním procesem. Kromě neurologické symptomatologie je spojeno i s rozvojem kognitivního deficitu, současné studie poukazují na skutečnost, že u přibližně 40–70 % pacientů s RS dochází ke kognitivní deterioraci [1]. Oslabení kognitiv-

ních funkcí se přitom může projevit ve všech stádiích a formách onemocnění včetně klinicky izolovaného syndromu [2]. Obecně lze konstatovat, že mezi nejčastější kognitivní funkce, jež bývají u pacientů s RS oslabeny, patří efektivita zpracovávání informací spojená s rychlostí zpracovávání informací a pracovní paměť, funkce učení a dlouhodobé paměti, dále poté exekutivní a vizuopercepční funkce [1,3,4]. Ačkoliv tíže kogni-

tivní deteriorace bývá u onemocnění RS mírnější, dosavadní zjištění poukazují na významný dopad oslabené kognice na celkovou kvalitu života [5]. Kognitivní deficit se např. podílí na nezaměstnanosti pacientů či na jejich potížích se zapojením do běžných každodenních aktivit [6,7]. Míra kognitivního deficitu u pacientů s RS je přitom interindividuálně vysoce variabilní, přičemž mnoho pacientů i přes pokročilou tíži onemocnění

nutně nevykazuje kognitivní deterioraci [8–11]. Obdobně kognitivní výkonnost pacientů s RS není zcela vysvětlena tíží patologie měřenou pomocí MR mozku, asociace mezi objemem lézí v bílé hmotě či mozkovou atrofií a kognitivním deficitem je mírná až středně silná [2,12]. Relativně slabá asociace mezi mírou patologických změn a kognitivním statusem u RS však není neobvyklá, ale projevuje se i u dalších neurologických onemocnění, např. u Alzheimerovy choroby [13,14]. Je proto otázkou, které faktory mohou neuroprotektivně působit na zachování kognitivních funkcí a zároveň přispívat k vysvětlení individuálních rozdílů v míře kognitivní deteriorace u pacientů s RS.

Teorie mozkové a kognitivní rezervy

Mezi jeden z hlavních modelů, vysvětlující odlišný dopad neurologických onemocnění na progresi kognitivní deteriorace, patří teorie mozkové rezervy [15,16]. Dle této teorie se na progresi kognitivního deficitu podílí vrozené parametry kapacity mozku, zejména množství neuronů a velikost mozku. Ačkoliv mozková rezerva nezpomaluje samotnou progresi RS, předpokládá se, že u pacientů s větší mozkovou rezervou se projeví kognitivní deficit až při výraznější progresi onemocnění, a to díky tomu, že i přes postupující patologické procesy u nich zůstávají zachovány dostatečné neurální zdroje k zajištění normálního fungování kognitivních funkcí [17]. Jak prokázal výzkum Sumowského et al, větší velikost intrakraniálního objemu mozku zmírňovala negativní dopad onemocnění sledovaný objemem T2 lézí na efektivitu zpracovávání informací u pacientů s převážně relaps remitentní formou RS (RR RS) [18]. Navazující longitudinální studie však přinesly nesourodé závěry. Po 4,5letém sledování 40 pacientů s převážně RR RS se ukázalo, že pokles výkonnosti v efektivitě zpracovávání informací a verbální fluenci byl nejméně markantní právě ve skupině pacientů s největší velikostí intrakraniálního objemu mozku i přes stejnou tíži onemocnění sledovanou objemem T2 lézí a mozkovou atrofií [19]. Na druhou stranu ve studii Modicové et al se efekt mozkové rezervy na kognitivní výkonnost během 3letého sledování pacientů s RS nepotvrdil [20]. V uvedených výzkumech přitom neměla mozková kapacita ochranný vliv na zachování paměťových funkcí, což poukazuje na skutečnost, že efekt mozkové rezervy může

být důležitý zejména pro efektivitu zpracovávání informací [18,19].

V porovnání s teorií mozkové rezervy, jež vychází z konceptu pevně daných biologických rozdílů mezi pacienty, se současný výzkum zaměřuje spíše na vnější faktory, které pomáhají pacientům zachovat si premorbidní kognitivní výkonnost. Konkrétně se zabývá tím, zda a do jaké míry má ochrannou funkci životní styl pacientů spojený s mírou intelektuálního obohacování během života. Vychází přitom z teorie kognitivní rezervy, dle které mohou být pacienti s vyšší kognitivní rezervou schopni efektivněji využívat dostupné kognitivní zdroje pomocí propracovanějších strategií, a tím lépe kompenzovat patologické změny [16,17,21]. Obdobně jako teorie mozkové rezervy se jedná o hypotetický konstrukt, který předpokládá, že pacienti s vyšší kognitivní rezervou jsou schopni se lépe vypořádat s neurokognitivními nároky onemocnění, a proto se u nich projeví kognitivní deficit až při výraznější tíži onemocnění. Intelektové obohacování přitom nezvyšuje kognitivní výkon jedince nad jeho výchozí kapacitu, danou geneticky a raným vývojem, ale spíše funguje jako ochranný faktor až v případě patologického procesu. Efektu kognitivní rezervy se dosud věnovala výzkumná pozornost zejména v rámci rozvoje Alzheimerovy demence a dalších neurodegenerativních onemocnění [22,23]. Jak ukázala metaanalýza na vzorku čítajícím více než 29 000 pacientů, vyšší kognitivní rezerva byla asociována s přibližně o 50 % nižším rizikem rozvoje demence [24]. Obdobně se předpokládá, že kognitivní rezerva má významnou úlohu i v rámci jiných patologických změn mozku včetně RS. Výzkumy Sumowského et al ukázaly, že intelektové obohacování během života může nezávisle na geneticky daných faktorech souvisejících s mozkovou rezervou fungovat jako neuroprotektivní faktor [18,19]. Oproti konceptu mozkové rezervy se navíc předpokládá, že velikost kognitivní rezervy může být posilována celoživotním zapojováním do kognitivně stimulujících aktivit, a tudíž být i aktivně ovlivnitelná [9]. Stran výzkumného ověřování se jako problematika jeví skutečnost, že neexistuje pouze jedno přímé měřítko k odhadu velikosti kognitivní rezervy. Mezi nejčastěji sledované faktory podílející se na vytvoření kognitivní rezervy patří verbální inteligence, dosažené vzdělání, povolání či věnování se kognitivně stimulujícím volnočasovým aktivitám, které dále blíže popisujeme [9,10].

Verbální inteligence

V rámci sledování efektu kognitivní rezervy se mnoho studií zaměřilo na roli premorbidní inteligence jako jediného měřítka velikosti kognitivní rezervy. Verbální inteligence je v těchto výzkumech pojímána jako šírka získané slovní zásoby měřená nejčastěji testy čtení slov (např. North America Adult Reading Test; NAART) nebo verbálními subtesty inteligenčních škál [9]. Ačkoliv tento aspekt kognitivní rezervy bývá považován za výsledek aktivního obohacování během života, souvisí rovněž s vrozeně a raně danými dispozicemi a obecně se předpokládá jeho vysoká odolnost vůči deterioraci u neurologických onemocnění [25]. Sumowski et al v jednom z prvních výzkumů zjistili, že ačkoliv pacienti s RS s nižší premorbidní verbální inteligencí skórovali více než o jednu standardní odchylku hůře v testech komplexní efektivitě zpracování informací, verbálního učení a paměti oproti zdravým kontrolám, pacienti s vyšší premorbidní verbální inteligencí se od zdravých kontrol ve sledovaných kognitivních doménách nelišili [13]. Přestože studie nekontrolovala vliv MR parametrů onemocnění, v navazujících výzkumech, které již tyto souvislosti sledovaly, byl u pacientů s vyšší verbální inteligencí zmírněn negativní vliv mozkové atrofie na efektivitu zpracovávání informací, verbální učení a paměť [26,27]. Tyto závěry byly podpořeny i longitudinální studií, u pacientů s nejvíce rozvinutými verbálními schopnostmi byl během 4,5letého sledování zaznamenán menší pokles ve výkonnosti paměťových funkcí, v efektivitě zpracovávání informací a verbální fluenci, přičemž progresi onemocnění sledovaná MR parametry silněji souvisela s poklesem kognitivních funkcí právě u pacientů s menší kognitivní rezervou [19].

Ojedinelá je v této oblasti studie, která u 18 pacientů s převážně RR formou RS sledovala souvislosti mezi verbální inteligencí, mozkovou atrofií měřenou velikostí třetí mozkové komory MR a zapojením jednotlivých oblastí mozku pomocí funkční MR během plnění úkolu zaměřeného na pracovní paměť [28]. V souladu s výše uvedenými výzkumy vyšší kognitivní rezerva „chránila“ pacienty před dopadem mozkové atrofie na kognitivní výkonnost. Studie také naznačila, že kognitivní rezerva se projevuje již na neurální bázi. Pacienti s různou kognitivní rezervou se mezi sebou lišili v aktivaci jednotlivých mozkových oblastí, přičemž pacienti s větší kognitivní rezervou

byli schopni řešit kognitivní úlohy efektivněji bez nutnosti zapojení širokých mozkových zdrojů. Na druhou stranu, jak upozorňují Sandroff et al, výsledky musí být interpretovány s opatrností, jelikož některé kompenzační mechanismy neurálního fungování u pacientů s RS mohou být i maladaptivní a vést ke snížení kognitivní výkonnosti v jiné doméně [9,29].

Vzdělání a povolání

Některé studie se rovněž zaměřily na protektivní vliv dosaženého vzdělání. V jedné z prvních studií pacienti s RR RS s vyšším vzděláním (nad 12 let) méně často selhávali v neuropsychologických testech sledujících hned několik kognitivních domén v porovnání s pacienty s nižším vzděláním s podobnou tíží onemocnění dle MR parametrů [30]. Výzkum Pinterové et al na rozsáhlejší výzkumném vzorku pacientů s převážně RR formou RS poukázal rovněž na významný efekt vzdělání. Vyšší dosažené vzdělání moderovalo negativní efekt objemu T2 vážených lézí a atrofie mozku na celkovou kognitivní výkonnost [31]. Tyto nálezy podpořilo i longitudinální sledování pacientů s převážně RR RS – během tříletého sledování poklesla výkonnost v rychlosti zpracovávání informací pouze v kohortě pacientů s nejnižším vzděláním (do 13 let), přičemž pouze v této skupině byla kognitivní deteriorace predikována mozkovou atrofií sledovanou pomocí objemu subkortikální šedé hmoty [20]. Oproti nálezům Bonnettové et al délka vzdělání měla ochranný vliv na efektivitu zpracovávání informací, ale nikoliv na funkce verbální paměti [30].

Jelikož pouhá délka vzdělání dostatečně nevystihuje konstrukt kognitivní rezervy, některé výzkumy se zaměřily na její ochranný efekt spolu s dalšími měřítky. Benedict et al zjistili, že u pacientů s převážně RR formou RS, kteří uváděli kratší dobu vzdělání než 14 let, se po 5 letech sledování projevilo významné zpomalení rychlosti zpracovávání informací, zatímco u pacientů s delším vzděláním nedošlo ke změně [32]. Pokles výkonnosti v této kognitivní doméně však nesouvisel s premorbidní verbální inteligencí, což může naznačovat naopak důležitost vzdělání pro ochranu funkcí rychlosti zpracovávání informací. Nicméně se domníváme, že faktory verbální inteligence a vzdělání spolu velmi blízce souvisí a jejich oddělení je velmi obtížné. Výjimečná je v tomto ohledu studie Ghaffara et al, která kromě délky vzdělání a verbální inteligence zapojila do odhadu velikosti ko-

Tab. 1. Přehled oblastí kognitivně stimulujících volnočasových aktivit dle Sumowského et al [18,35].

- čtení knih
- čtení časopisů nebo novin
- věnování se umění (např. malování, skládání poezie nebo písní, sochařství, balet)
- věnování se neumeleckému psaní (např. psaní deníku, blogu, esejů)
- hraní na hudební nástroje
- hraní společenských her (např. karty, stolní hry, křížovky)
- věnování se jiným koníčkům (např. zahrádkářství, modelářství, webový design)

gnitivní rezervy i zaměstnání pacientů [33]. Pacienti byli rozděleni na skupinu s vyšším dosaženým povoláním, která zahrnovala odborné, manažerské a technické pozice, a na skupinu s nižším dosaženým povoláním, kam se řadily pracovní pozice v administrativě, prodeji, zemědělství či manuální zaměstnání. Ukázalo se, že i při kontrole premorbidní inteligence a míry mozkové atrofie dosažené povolání vysvětlovalo významnou část kognitivní výkonnosti pacientů s RS, přičemž délka vzdělání překvapivě nepredikovala ani jednu ze sledovaných kognitivních funkcí. Nicméně tato zjištění nebyla dalšími studiemi potvrzena. Například Scarpazza et al zjistili, že rychlost zpracovávání informací byla predikována kognitivní rezervou jen v případě, kdy byla měřena délkou vzdělání nebo operacionalizována kombinací délky vzdělání a dosaženého povolání [34]. Samotné povolání však nevysvětlovalo kognitivní výkonnost pacientů s RS. Ačkoliv zde nebyly kontrolovány vlivy dalších proměnných, studie sledující kromě délky vzdělání také dosažené povolání přináší slibné závěry ohledně kumulativního efektu kognitivní rezervy a možnosti jejího celoživotního rozvíjení.

Kognitivně stimulující volnočasové aktivity

Z hlediska možností intervence a aktivního ovlivnění rozvoje kognitivního deficitu patří k těm nejzajímavějším poznatky ohledně role kognitivně stimulujících volnočasových aktivit v budování kognitivní rezervy, do kterých se pacienti mohou aktivně zapojit (tab. 1). Výzkumy se v první řadě zaměřily na roli aktivit v premorbidní fázi onemocnění, respektive na to, zda častější zapojení do volnočasových aktivit před diagnózou RS má ochranný vliv na pozdější rozvoj kognitivního deficitu. Sumowski et al doložili,

že pacienti, kteří se na počátku svých dvacátých let více zapojovali do kognitivně stimulujících volnočasových aktivit před rozvojem RS, dosahovali lepší kognitivní výkonnosti nezávisle na mozkové atrofií, vzdělání a verbální inteligenci [35]. Výsledky navazující studie ukázaly, že u pacientů, kteří se premorbidně více zapojovali do těchto aktivit, byl zmírněn dopad tíže onemocnění sledované objemem T2 lézí na výkonnost mnestických funkcí i při kontrole vlivu mozkové rezervy [18]. Jelikož se tento efekt neprojevil u rychlosti zpracovávání informací, je možné, že ochranný vliv kognitivně stimulujících aktivit je patrný zejména v doméně paměti. V aktuální studii Sumowského et al pacienti s převážně RR RS, kteří vedli v mládí více kognitivně stimulující životní styl, měli významně větší hipokampus, a to i v případě rozsáhlejší celkové atrofie mozku. U délky vzdělání nebyl tento efekt nalezen. Velikost hipokampu navíc zčásti vysvětloval nalezený vztah mezi frekvencí premorbidních aktivit a aktuální výkonnosti verbálního učení a paměti [36].

Podle závěrů německé studie Luerdinga et al zapojení do kognitivně stimulujících aktivit může být zvláště prospěšné pro pacienty s kratší dobou vzdělání [37]. U pacientů s délkou vzdělání do 9 let souviselo častější čtení náročnějších textů a fyzická aktivita s lepší výkonností ve více neuropsychologických testech v porovnání s pacienty s maturitou a vyšším vzděláním. Zajímavá stran sledování více faktorů je také longitudinální studie Amatové et al [38]. Kognitivní rezerva zde byla sledována indexem složeným z délky vzdělání, verbální inteligence a premorbidní frekvence zapojování do kognitivně stimulujících volnočasových aktivit. Ačkoliv na počátku sledování kognitivní rezerva predikovala kognitivní výkonnost

pacientů s RR RS i při kontrole mozkové atrofie pomocí MR, po 1,6 letech již tomu tak nebylo. Přes krátkou dobu sledování studie naznačila, že kompenzační a ochranný efekt kognitivní rezervy se může s progresí onemocnění snižovat, což podporuje důležitost intervence zejména v počátečních stádiích onemocnění.

Z praktického hlediska je významnou otázkou, zda kognitivně stimulující volnočasové aktivity přináší ochranný efekt i v případě, kdy se jim pacienti začnou věnovat až po stanovení diagnózy RS. Jako slibné se jeví závěry Schwartzové et al [39], podle kterých pacienti, jež se více zapojovali do kognitivně stimulujících aktivit, vypovídali o celkově lepším fyzickém i psychickém zdraví. Tento autorský tým v navazující longitudinální studii zjistil, že aktuální míra zapojování do kognitivně stimulujících aktivit byla spojena s menší progresí disability onemocnění po 6 letech [40]. Závěry obou studií však limituje skutečnost, že byly založeny pouze na sebezpozování pacientů. Toto omezení přehodnotili Booth et al, kteří zjistili, že u pacientů, jež referovali o snížení frekvence kognitivně stimulujících aktivit po stanovení diagnózy RR RS, významně souvisela rychlost zpracování informací s mozkovou atrofií, zatímco u pacientů, kteří si tyto zájmové aktivity udrželi, tento vztah nalezen nebyl, a to i při kontrole vlivu premorbidní verbální inteligence a vzdělání [41]. Udržování kognitivně stimulujících aktivit během onemocnění tak může hrát významnou protektivní roli v progresi disability – pacienti, kteří zůstávají aktivní i po stanovení diagnózy RS nemusí podléhat zhoršení kognitivních funkcí v takové míře jako pacienti, kteří se kognitivně stimulujícím aktivitám přestanou věnovat.

Limity dosavadních zjištění

Dle současných zjištění mozková i kognitivní rezerva spojená s životními zkušenostmi významně přispívají k ochraně rozvoje kognitivního deficitu u RS. Ačkoliv koncept kognitivní rezervy je slibný zejména z pohledu aktivního zachování kognitivní výkonnosti, většina výzkumů se zaměřila na sledování premorbidních faktorů jako vzdělání či časné zapojování do kognitivně stimulujících aktivit. Mnoho studií rovněž sledovalo pouze dílčí složky kognitivní rezervy. Je pravděpodobné, že jednotlivé složky jako vzdělání či povolání spolu vzájemně souvisí a jejich oddělené sledování nepřináší ucelený obraz o vlivu kognitivní rezervy. V komplexnosti funkcí nelze opomíjet ani vliv dalších proměnných, které

mohou přispívat k individuálnímu obrazu kognitivní výkonnosti. Zajímavá je např. skutečnost, že i psychické faktory, jako je osobnost pacientů, mohou mít vliv na efektivitu kognitivních funkcí. Ve studii Leavittové et al predikovaly osobnostní dimenze, konkrétně větší otevřenost vůči zkušenosti (spojená s kreativitou a touhou po poznání) a nižší neuroticismus (spojený s prožíváním negativních emocí), lepší výkonnost paměťových funkcí u pacientů s RS i při kontrole vlivu vzdělání a premorbidní inteligence [42]. Předpokládá se, že osobnostní faktory mohou mít mimo jiné vliv na ochotu pacientů zapojovat se do dalších kognitivně stimulujících aktivit, a přispívat tak k budování kognitivní rezervy [43].

Nabízí se také otázka, zda protektivní role kognitivní rezervy nepůsobí pouze na některé kognitivní domény. Někteří autoři se domnívají, že kognitivní rezerva se může projevit zejména u kognitivních výkonů, u nichž je přítomna významná interindividuální variabilita ve zpracování daného úkolu [13]. V porovnání s mozkovou rezervou, u které se předpokládá ochranný vliv zvláště na efektivitu zpracovávání informací, kognitivní rezerva se u pacientů s RS může podílet spíše na zachování mnestic- kých funkcí [18,19]. Vysvětlení nabízí skutečnost, že na velikosti mozkové rezervy se stejně jako na efektivitě zpracovávání informací podílí více dědičnost v porovnání s paměťovými funkcemi a velikostí hipokampu, které naopak blíže souvisí se životními zkušenostmi [18,44]. Je rovněž otázka, zda jednotlivá měřítka kognitivní rezervy specificky nerozvíjí odlišné kognitivní funkce. Zvažuje se proto, že délka vzdělání funguje jako silnější ochranný faktor rychlosti zpracovávání informací, zatímco kognitivně stimulující volnočasové aktivity hrají roli spíše v uchování paměťových funkcí [9]. Dosavadní závěry také limituje skutečnost, že převážná většina výzkumů se zaměřila na pacienty s RR formou RS. Zajímavé jsou v tomto ohledu výsledky studie Sumowského et al, dle kterých kognitivní rezerva zjišťovaná délkou vzdělání a verbální inteligencí snižovala negativní dopad na kognitivní výkon i v případě sekundárně progresivní formy onemocnění [45]. Tito autoři se rovněž domnívají, že kognitivní rezerva u progresivních forem RS může mít dokonce významnější roli, což je nutné blíže výzkumně ověřit i s ohledem na to, že jednotlivé formy RS se mohou vyznačovat odlišným neuropsychologickým profilem [46].

Závěr

Z důvodu výrazně negativního dopadu kognitivního deficitu na život pacientů s RS je velmi žádoucí identifikovat ochranné faktory, které mohou předcházet jeho rozvoji. Výzkumy poukazují na skutečnost, že tuto ochranu nemusí přinášet pouze faktory vrozené, ale i životní styl pacientů spojený s kognitivním obohacováním během celého života. Konkrétně verbální inteligence, délka vzdělání, dosažené povolání, ale i frekvence zapojení do kognitivně stimulujících volnočasových aktivit nejen před stanovením diagnózy, nýbrž i během onemocnění, mohou pomáhat snižovat negativní dopad onemocnění na kognitivní status. Stanovení míry kognitivní rezervy u konkrétních pacientů může pomoci identifikovat potenciální riziko rozvoje kognitivního deficitu. Dosavadní výzkum naznačuje také slibné terapeutické možnosti prostřednictvím podpory aktivního zapojování pacientů do kognitivně stimulujících aktivit. Navazující longitudinální studie zaměřené na efekt těchto intervencí by mohly přinést další podněty, jak pomoci pacientům s RS zůstat dlouhodoběji aktivní ve všech oblastech života.

Literatura

1. Chiaravallotti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7(12): 1139–1151. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70259-x.
2. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Clin Neurosci* 2006; 245(1–2): 41–46. doi: 10.1016/j.jcns.2005.08.019.
3. Rogers JM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *J Clin Neurosci* 2007; 14(10): 919–927. doi: 10.1016/j.jcns.2007.02.006.
4. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol* 2003; 16(3): 283–288.
5. Cutajar R, Ferriani E, Scandellari C et al. Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients. *J Neurovirol* 2000; 6 (Suppl 2): S186–S190.
6. Morrow SA, Drake A, Zivadinov A 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.
7. Kalmar JH, Gaudino EA, Moore NB et al. The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis. *Neuropsychology* 2008; 22(4): 442–449. doi: 10.1037/0894-4105.22.4.442.
8. Martins Da Silva A, Cavaco S, Moreira I et al. Cognitive reserve in multiple sclerosis: protective effects of education. *Mult Scler J* 2015; 21(10): 1312–1321. doi: 10.1177/1352458515581874.
9. Sandroff BM, Schwartz CE, DeLuca J. Measurement and maintenance of reserve in multiple sclerosis. *J Neurol* 2016; 263(11): 2158–2169. doi: 10.1007/s00415-016-8104-5.
10. Sumowski JF, Leavitt VM. Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2013; 19(9): 1122–1127. doi: 10.1177/1352458513498834.

11. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015; 14(3): 302–317. doi: 10.1016/s1474-4422(14)70250-9.
12. 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): 1144–1150. doi: 10.1001/archneurol.2009.174.
13. Sumowski JF, Chiaravalloti N, DeLuca J. Cognitive reserve protects against cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2009; 31(8): 913–926. doi: 10.1080/13803390902740643.
14. Bennett DA, Schneider JA, Arvanitakis Z et al. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology* 2006; 66(12): 1837–1844. doi: 10.1212/01.wnl.0000219668.47116.e6.
15. Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: a formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology* 1993; 7(3): 273–295.
16. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8(3): 448–460.
17. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009; 47(10): 2015–2028. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004.
18. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM et al. Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis: what you've got and how you use it. *Neurology* 2013; 80(24): 2186–2193. doi: 10.1212/wnl.0b013e3182a0ef3d.
19. 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.
20. Modica CM, Bergsland N, Dwyer MG et al. Cognitive reserve moderates the impact of subcortical gray matter atrophy on neuropsychological status in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016; 22(1): 36–42. doi: 10.1177/1352458515579443.
21. Stern Y, Habeck C, Moeller J et al. Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cereb Cortex* 2005; 15(4): 394–402. doi: 10.1093/cercor/bhh142.
22. Roe CM, Xiong C, Miller JP et al. Education and Alzheimer disease without dementia support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology* 2007; 68(3): 223–228. doi: 10.1212/01.wnl.0000251303.50459.8a.
23. Borroni B, Premi E, Agosti C et al. Revisiting brain reserve hypothesis in frontotemporal dementia: evidence from a brain perfusion study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28(2): 130–135. doi: 10.1159/000235575.
24. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med* 2006; 36(4): 441–454. doi: 10.1017/s0033291705006264.
25. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED et al. *Neuropsychological assessment*. 5th ed. New York: Oxford University Press 2004.
26. 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): 606–612. doi: 10.1017/s1355617709090912.
27. Sumowski JF, Wylie GR, Chiaravalloti N et al. Intellectual enrichment lessens the effect of brain atrophy on learning and memory in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74(24): 1942–1945. doi: 10.1212/wnl.0b013e3181e396be.
28. 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): 362–374. doi: 10.1093/brain/awp307.
29. Chiaravalloti ND, Genova HM, DeLuca J. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: the role of plasticity. *Front Neurol* 2015; 6: 67. doi: 10.3389/fneur.2015.00067.
30. Bonnet MC, Deloire MSA, Salort E et al. Evidence of cognitive compensation associated with educational level in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006; 251(1): 23–28. doi: 10.1016/j.jns.2006.08.002.
31. Pinter D, Sumowski J, DeLuca J et al. Higher education moderates the effect of T2 lesion load and third ventricle width on cognition in multiple sclerosis. *PLoS One* 2014; 9(1): e87567. doi: 10.1371/journal.pone.0087567.
32. Benedict RH, Morrow SA, Weinstock Guttman B et al. Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients. *J Int Neuropsychol Soc* 2010; 16(5): 829–835. doi: 10.1017/s1355617710000688.
33. Ghaffar O, Fiati M, Feinstein A. Occupational attainment as a marker of cognitive reserve in multiple sclerosis. *PLoS One* 2012; 7(10): e47206. doi: 10.1371/journal.pone.0047206.
34. Scarpazza C, Braghittoni D, Casale B et al. Education protects against cognitive changes associated with multiple sclerosis. *Restor Neurol Neurosci* 2013; 31(5): 619–631. doi: 10.3233/RNN-120261.
35. Sumowski JF, Wylie GR, Gonnella A et al. Premorbid cognitive leisure independently contributes to cognitive reserve in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75(16): 1428–1431. doi: 10.1212/wnl.0b013e3181f881a6.
36. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM et al. Searching for the neural basis of reserve against memory decline: intellectual enrichment linked to larger hippocampal volume in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2016; 23(1): 39–44. doi: 10.1111/ene.12662.
37. Luerding R, Gebel S, Gebel EM et al. Influence of formal education on cognitive reserve in patients with multiple sclerosis. *Front Neurol* 2016; 7: 46. doi: 10.3389/fneur.2016.00046.
38. Amato MP, Razzolini L, Goretti B et al. Cognitive reserve and cortical atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology* 2013; 80(19): 1728–1733. doi: 10.1212/wnl.0b013e3182918c6f.
39. Schwartz CE, Snook E, Quaranto B et al. Cognitive reserve and patient-reported outcomes in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19(1): 87–105. doi: 10.1177/1352458512444914.
40. Schwartz CE, Quaranto BR, Healy BC et al. Cognitive reserve and symptom experience in multiple sclerosis: a buffer to disability progression over time? *Arch Phys Med Rehabil* 2013; 94(10): 1971–1981. doi: 10.1016/j.apmr.2013.05.009.
41. Booth AJ, Rodgers JD, Schwartz CE et al. Active cognitive reserve influences the regional atrophy to cognition link in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2013; 19(10): 1128–1133. doi: 10.1017/s1355617713001082.
42. Leavitt VM, Buyukturkoglu K, Inglese M et al. Protective personality traits: high openness and low neuroticism linked to better memory in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017; 23(13): 1786–1790. doi: 10.1177/1352458516685417.
43. Chapman B, Duberstein P, Tindle HA et al. Personality predicts cognitive function over 7 years in older persons. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012; 20(7): 612–621. doi: 10.1097/JGP.0b013e31822cc9cb.
44. Pedersen NL, Plomin R, Nesselroade JR et al. A quantitative genetic analysis of cognitive abilities during the second half of the life span. *Psychol Sci* 1992; 3(6): 346–353.
45. Sumowski JF, Chiaravalloti N, Leavitt VM et al. Cognitive reserve in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(10): 1454–1458. doi: 10.1177/1352458512440205.
46. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM et al. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology* 2004; 63(2): 335–339.