

Neuropsychiatrické poruchy u roztroušené sklerózy

MUDr. Petra Nytrová^{1,2}, Mgr. Jana Blahová Dušánková¹, MUDr. Alexander Nawka²

¹Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Univerzita Karlova v Praze,

1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

²Institut neuropsychiatrické péče Praha

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění postihující centrální nervový systém s relativně vysokou variabilitou symptomů daných primárně lokalizací zánětlivých lézí v oblasti mozku a míchy. Diagnóza RS má pro jedince hluboké psychologické a sociální konsekvence. Do určité míry nepředvídatelný průběh choroby a možné komplikace léčby zhoršují přijetí této diagnózy. Celoživotní prevalence afektivních a úzkostných poruch je u těchto pacientů vyšší než v běžné populaci. Dále může být stav pacienta komplikován kognitivní poruchou různého stupně. Včasná diagnostika a adekvátní terapie neuropsychiatrických poruch mají u pacientů s RS zásadní význam nejen pro zlepšení kvality života, ale i jejich základní léčbu.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, afektivní poruchy, kognitivní poruchy.

Neuropsychiatric disorders in multiple sclerosis

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease affecting the central nervous system with a relatively high variability of symptoms based on the site of inflammatory lesions in the brain and spinal cord. The diagnosis of MS has a profound psychological and social impact on the individual. Accepting the diagnosis is impaired by, to a certain extent, unpredictable disease course or treatment complications. The lifetime prevalence of affective and anxiety disorders is higher in these patients than in the general population. The patient's condition may further be complicated by cognitive impairment of varying degrees. Early diagnosis and appropriate treatment of neuropsychiatric disorders in MS patients have crucial significance not only for improving the quality of life, but also the basic treatment.

Key words: multiple sclerosis, affective disorders, cognitive impairment.

Úvod

Psychiatrická komorbidita u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) zhoršuje kvalitu života, snižuje adherenci k imunomodulační léčbě a bývá provázána zvýšenou únavou (Mohr et al., 1997; Marrie et al., 2012). Přítomnost psychiatrických symptomů a/nebo poruch u RS (pseudobulbární afekt, halucinace, euforie, depresivní porucha atd.) detailně popsal Charcot již v 19. století. S pokrokem poznání patogenetických mechanismů, zobrazovacích metod a léčby RS se těmto a dalším symptomům/poruchám (např. snížení kognitivní výkonnosti) v posledních letech věnuje větší pozornost.

Údaje o incidenci a prevalenci jednotlivých neuropsychiatrických poruch se liší u různých studií, nicméně jednoznačně dominují afektivní (unipolární i bipolární poruchy) a úzkostné poruchy (obrázek 1) (Galeazzi et al., 2005; Feinstein, 2011; Marrie et al., 2013). Kognitivní poruchy různého stupně představují další významnou problematiku u pacientů s RS. Jedním z důvodů pro jejich časté přehlížení jsou zde doposud omezené možnosti terapeutické intervence. Nicméně v poslední době nacházíme v této problematice posun díky pokrokům v zobrazovacích metodách, výsledkům neuropsychologických testů a lékům ovlivňujících atrofii mozku u pacientů

s RS. Právě proto by během kontrol pacientů s RS měl lékař aktivně pátrat po neuropsychiatrických poruchách. V některých případech může mít nezastupitelnou úlohu pohovor s rodinou, zejména v případě bipolární poruchy a při zhoršení kognitivních funkcí.

Afektivní poruchy

Depresivní porucha

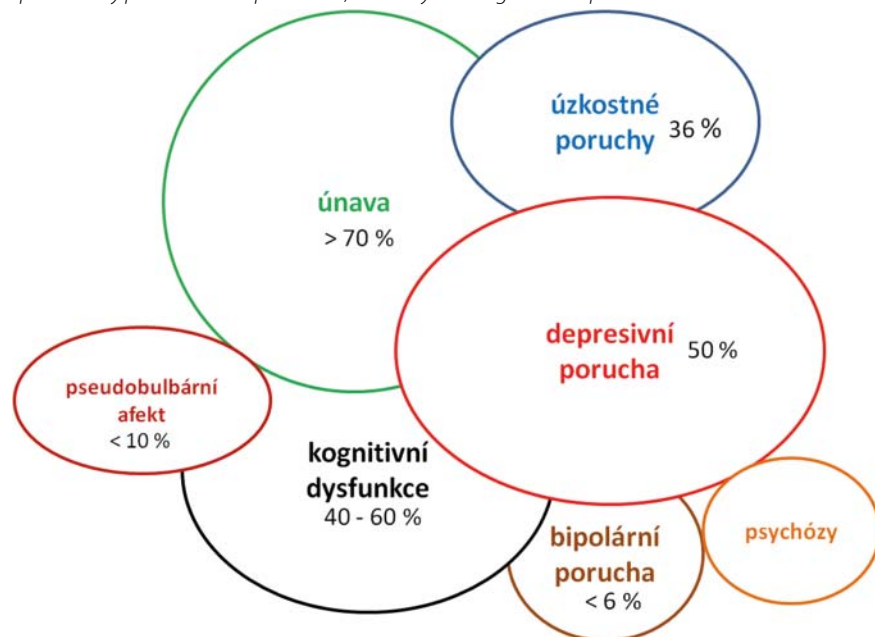
U pacientů s RS je celoživotní prevalence depresivní poruchy přibližně 50%, což je více než v běžné populaci nebo u jiných neurologických onemocnění (Feinstein, 2011). Depresivní

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Petra Nytrová, petra.nytrova@lf1.cuni.cz

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Kateřinská 30, 120 00 Praha 2

Převzato z: Neurol. praxi 2016; 17(5): Suppl. D: 37–45

Obr. 1. Celoživotní prevalence jednotlivých neuropsychiatrických poruch u pacientů s roztroušenou sklerózou. Únavu řadíme mezi autonomní symptomy roztroušené sklerózy, nicméně je zde významný symptomatický průnik mezi depresivními, úzkostnými a kognitivními poruchami



porucha je charakterizována smutnou náladou po většinu dne a dní, ztrátou pocitů radosti a zájmů a běžné aktivity. Mezi další symptomy patří poruchy spánku, únavu, zpomalení psychomotorického tempa, porucha soustředění, ztráta chuti k jídlu, pocity viny a někdy i sebevražedné myšlenky. Deprese dále nepříznivě ovlivňuje i kognitivní funkce, zejména rychlost zpracování informací a pracovní paměť (Thornton et Raz, 1997; Feinstein, 2006). Prohloubení kognitivního deficitu na podkladě depresivní poruchy může vést k suicidálním pokusům (Feinstein, 2011). Deprese je tak jednou z hlavních determinantů ovlivňujících kvalitu života nemocných s RS.

Depresivní příznaky, které se rozvíjejí po prvních příznacích této nemoci, nemusí být pouhou reakcí na stanovení diagnózy, ale mohou být přímo spojeny s procesem zánětu, destrukcí nervové tkáně a neuroendokrinní dysfunkcí (Zorzon et al., 2002). Deprese může předcházet i samotnému stanovení diagnózy. Psychický stres (nejčastěji rodinné problémy či pracovní konflikty) pak zvyšují riziko relapsů. Dalším z faktorů podílejících se na rozvoji deprese mohou být nežádoucí účinky farmakoterapie (zejména kortikosteroidy). Výskyt deprese nekoreluje s délkou onemocnění, mírou fyzického postižení, s celkovým objemem T2 lézí či jejich lokalizací (Dusankova, 2012). Riziko sebevražedného chování je sedminásobně vyšší než v běžné populaci, přičemž nejrizikovější jsou mladí

muži s délkou stanovení diagnózy RS do pěti let. Mezi další rizikové faktory sebevražedného chování lze zařadit abúzus alkoholu a sociální izolaci (Feinstein, 2011). Během kontrol pacientů bychom se proto vždy měli zeptat na aktuální náladu a zdali nemocný má či nemá radost z věcí, které patří mezi jeho koníčky.

Léčba deprese u roztroušené sklerózy se neodlišuje od doporučení pro léčbu deprese v běžné populaci. Spočívá ve farmakoterapii a/nebo psychoterapii, ale zvláště pak u RS také ve vhodné edukaci pacienta. Je však nutné zvážit vhodnost dané farmakoterapie s ohledem na lékové interakce či vedlejší účinky již podávaných léků. Mezi nejčastější skupinu léků užívaných v terapii deprese u RS patří SSRI antidepressiva (zejména citalopram, escitalopram a sertralin) a jako lék druhé volby zejména venlafaxin (Politte et al., 2008). Zatím nebyla provedena studie s dostatečným počtem pacientů a délkou trvání, která by ověřila hypotézu neuroprotektivního efektu této skupiny léků, o které se prozatím spekuluje. Víme, že některé z těchto léků mohou prodlužovat QT interval. Fingolimod používaný v terapii relaps remitentní formy RS může tento interval také prodloužit. Již první dávka fingolimodu může způsobit tranzitní (velmi často asymptomatické) zpomalení srdeční frekvence při prodloužení QT intervalu. Posthoc analýza srovnávající kardiální funkce pacientů léčených fingolimodem a současně citalopra-

mem či escitalopramem však neprokázala žádné signifikantní změny na EKG (v okamžiku zahájení terapie) ve srovnání s pacienty léčenými pouze fingolimodem (Bermel et al., 2015). Tricyklická antidepressiva nepatří u našich pacientů mezi často používané léky (zvláště pro své anticholinergní a antihistaminové účinky), protože mohou zhoršovat sfinkterové obtíže, kognitivní funkce, chůzi a prohlubovat únavu. Nově publikovaná data dokazují, že změna terapie z injekční imunomodulační léčby na fingolimod může vést ke zlepšení depresivních symptomů měřenou pomocí Beckovy stupnice (Hunter et al., 2016). Depresivní porucha však není indikačním kritériem pro změnu terapie. Dlouho se také spekulovalo, zda terapie interferonem β může indukovat depresi. Ve studii porovnávající kohortu pacientů na terapii glatiramer acetátem a interferonem β -1b (v dávkách 250 μ g/ml a 500 μ g/ml) nebyla pozorována signifikantně vyšší incidence depresivní poruchy v průběhu léčby v porovnání s okamžikem vstupu do studie (Schippling et al., 2016). Nicméně u pacientů s osobní či rodinnou anamnézou úzkostně depresivní poruchy je nutná velká obezřetnost v případě nasazení interferonu β (Politte et al., 2008).

Bipolární afektivní porucha

Celoživotní prevalence bipolární afektivní poruchy u RS je udávána téměř 6 %. Riziko této poruchy je u RS asi 1,7krát větší než u jinak zdravé populace stejného věku a pohlaví (Marrie et al., 2013). Bipolární afektivní porucha se vyskytuje zpravidla později v průběhu onemocnění a stěžejní je její odhalení. U této nemoci se předpokládá určitý genetický podklad, a je proto důležité znát rodinnou anamnézu nemocného. Před nasazením případné antidepressivní terapie je úkolem lékaře aktivně pátrat, zda pacient měl v minulosti (hypo)manickou epizodu (cíleně se ptát, zda byl tak aktivní, že to okolí přišlo zvláštní a pacienta „nepoznávali“, popřípadě se svými aktivitami dostal do obtíží, neměl potřebu spánku a cítil se velmi výkonný atd.). Nasazení antidepressivní medikace takovému pacientovi může vést k rozvoji (hypo)manické epizody. Dále jsou tyto pacienti velmi citliví i ke kortikoterapii. Lithium naopak bývá velmi efektivní v terapii mánie indukované kortikosteroidy, nicméně tento lék může odhalit existující subklinické kognitivní postižení (podobně jako valproát) (Politte et

al., 2008). Terapie této poruchy by proto měla probíhat v těsné spolupráci s psychiatrem.

Úzkostné poruchy

Celoživotní prevalence úzkostných poruch u pacientů s RS činí asi 36 % (Galeazzi et al., 2005). Mezi ty nejvíce zastoupené patří generalizovaná úzkostná porucha, panická porucha a obsedantně-kompulzivní porucha. Úzkostná porucha u RS pacientů je více než s kognitivní poruchou spojována s depresivní poruchou a zvýšeným rizikem sebevraždy a konzumací alkoholu. Studie prokázaly zvýšenou prevalenci konzumace alkoholu u RS pacientů (mezi 4–18 %) (Marrie et al., 2015). Vytváří se tak bludný kruh mezi zhoršující se úzkostí a abúzem alkoholu, ústící v další zdravotní komplikace. Mezi rizikové faktory úzkosti lze zařadit současně probíhající depresivní poruchu, omezenou sociální podporu rodiny a přátel, nezaměstnanost, ale i nižší fyzickou aktivitu. V porovnání s terapií depresivních poruch nebylo u úzkostných poruch provedeno dostatečné množství studií hodnotících efekt a možné nežádoucí účinky pro formulaci jasných doporučení (Korostil et Feinstein, 2007). Často se příznaky úzkosti vyskytují společně s těmi depresivními a v těchto případech je potřeba vyšších dávek antidepresiv, případně delší periody léčby. Na základě našich zkušeností můžeme doporučit psychoterapii i u těchto poruch, i když studie v této oblasti prakticky chybí.

Kognitivní poruchy

Kognitivní poruchy různého stupně postihují 40 až 60 % pacientů (Chiaravalloti et DeLuca, 2008). Zásadním způsobem ovlivňují výkonnost pacienta v zaměstnání, v základních denních a sociálních aktivitách, včetně adherence k léčbě (Langdon, 2011). Právě snížená výkonnost v zaměstnání bývá nejčastější stížností pacientů. Na druhou stranu sám pacient nemusí během kontrol udávat žádné potíže, ale varovným signálem by mělo být opakované zmeškávání termínů, neschopnost podat souvisle informace o svém zdravotním stavu, dlouhodobě přetrvávající nerealistická očekávání od léčby, ztráta zaměstnání atd. (Havrdova et al., 2013). Ve vytipování rizikových pacientů nám také může pomoci magnetická rezonance mozku. Kortikální léze a atrofie jsou nezávislými prediktory rozvoje kognitivní dysfunkce (Calabrese et al., 2009). Vyšší riziko je také u pacientů s větším

objemem T2 lézí a šíří III. komory (Grassiot et al., 2009; Tiemann et al., 2009). Deficit exekutivních funkcí po 7 letech od první manifestace onemocnění predikovaly T1 léze na MR mozku v okamžiku první manifestace choroby u pacientů s klinicky izolovaným syndromem. Nové T2 léze na MR mozku po 3 měsících od první manifestace choroby predikovaly snížení rychlosti zpracování informací po 7 letech průběhu onemocnění (Summers et al., 2008).

S kognitivním deficitem se můžeme setkat v jakémkoliv stadiu onemocnění, včetně juvenilní i tzv. benigní RS. Tyto poruchy se zhoršují v čase. Z toho vyplývá i častější a závažnější stupeň postižení v sekundárně progresivní fázi nemoci. Rozvinutý syndrom demence je však vzácný. U pacientů s klinicky izolovaným syndromem (tedy skupině pacientů, kteří prodělali neurologické příznaky kompatibilní s první demyelinizační událostí a výsledky pomocných vyšetření podporují vysoké riziko vývoje do klinicky definitivní roztroušené sklerózy) se s kognitivním postižením setkáváme u 20 až 30 % (Amato et al., 2010; Reuter et al., 2011).

U RS nebývají zasaženy všechny domény kognice. Nejčastěji je postižena rychlost zpracování informací, pracovní paměť (vizuální i auditivní), pozornost a exekutivní funkce (zejména abstraktní a pojmové uvažování). Naopak dobře zachována bývá řeč a sémantická paměť (Benedict et Zivadinov, 2011).

Odhalení kognitivní poruchy je zásadní, ale často během běžných kontrol obtížné, protože příznaky referované pacientem mohou imitovat depresivní symptomy. Běžným neurologickým vyšetřením poruchy neodhalíme. Rutinně používané EDSS skóre pro kvantifikaci neurologického postižení je nedostačující, protože neobsahuje testy zaměřené na kognici. Baterie neuropsychologických testů se v posledních letech rozšířily. Délka trvání jednotlivých testů je mezi 30 až 90 minutami a někdy vyžadují zkušeného neuropsychologa. Nejznámější jsou Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) test, jehož součástí je Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), hodnotící zejména zpracování informací (information processing speed) a některé aspekty pozornosti. Další známé baterie jsou Brief Repeatable Neuropsychological Battery (BRB) a Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS). Vzhledem k časové a per-

sonální náročnosti MACFIMS byla týmem odborníků sestavena kratší baterie testů – Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) vhodných pro běžné použití v naší klinické praxi (Langdon et al., 2012). Mezi pacienty je velmi vysoká variabilita co do tíže i druhu kognitivního postižení. Toto je vysvětlováno také rozdílem v tzv. kognitivní rezervě. Tato rezerva pozitivně koreluje s délkou vzdělání pacienta (Benedict et al., 2010).

Únava je jedním z nejčastěji popisovaných symptomů u roztroušené sklerózy. Víme, že únava ovlivňuje kognitivní výkon, nepodařilo se však doposud najít vztah mezi tímto symptomem a jednotlivými kognitivními doménami. Pacienti s RS udávající únavu mají horší výsledky v rychlosti zpracování informací v porovnání s pacienty s RS bez únavy (Andreasen et al., 2010).

Doposud nejsou konzistentní informace o efektech imunomodulační léčby, symptomatické a behaviorální terapie, které by umožňovaly jasnou formulaci doporučené léčby u kognitivních poruch u RS. Důkazy o efektu různých terapií jsou limitované metodickými problémy studií a jejich provedením, např. selekčním biasem, rozdílnými vstupními kritérii pro kognitivní deficit, obtížnou kvantifikací používané léčby, měřením efektu léčby na běžný život pacienta, absencí monitorace spolupráce pacienta atd. (Amato et al., 2013). Imunomodulační léky ovlivňující patogenetické mechanismy u RS mohou mít léčebný potenciál u kognitivních poruch, respektive by měly působit zejména preventivně. U řady klinických studií byl kognitivní výkon pacienta měřen v rámci sekundárních cílů klinického hodnocení, a proto designy provedených studií nejsou adekvátní pro měření ovlivnění kognitivních funkcí (Amato et al., 2013). Navíc bylo hodnocení kognice často omezeno pouze na test PASAT, který je nedostačující pro relevantní hodnocení. Pozitivní efekt na kognitivní funkce u pacientů s relaps remitentní RS a CIS byl prokázán u interferonu β -1a a interferonu β -1b (Fischer et al., 2000; Barak et Achiron, 2002; Kappos et al., 2009). V rámci klinických studií hodnotících efekt natalizumabu (AFFIRM a SENTINEL) byly kognitivní funkce hodnoceny pouze pomocí testu PASAT a nebyly publikovány jeho výsledky (Amato et al., 2013). V malých post-marketingových studiích s natalizumabem výsledky naznačují pozitivní efekt na kognitivní výkon, respektive snížení výskytu kognitivní dysfunkce během léčby (Mattioli et al.,

2011; Portaccio et al., 2013). Předpokládáme, že včasná imunomodulační léčba může napomoci v zachování intaktních kognitivních funkcí a posunout případný počátek rozvoje kognitivního postižení. Ze symptomatických léků byl např. testován 4-aminopyridin a modafinyl, u kterých nebyl prokázán jasný efekt na kognitivní funkce ve studiích s dlouhodobým užíváním. Negativní výsledky měly také studie s inhibitory acetylcholinesterázy – donepezilem a rivastigminem (Krupp et al., 2011).

Důkaz o efektu jednotlivých typů léčby či terapeutických postupů může přinést začlenění baterie BICAMS do klinických studií. Je také vhodný jako skřínink kognitivních poruch u RS pacientů pro běžné neurologické praxe a RS centra pro svou časovou nenáročnost, nevyžaduje testování neuropsychologem, pouze vyškoleným pracovníkem a byl validován v českém jazyce (Dusankova et al., 2012). V případě záchytu snížení kognitivních funkcí je vhodné doplnit celou baterii testů zkušeným neuropsychologem. V současnosti se také pracuje na tvorbě počítačových programů/aplikací pro kognitivní trénink pacientů s RS. Jakákoliv mentální aktivita,

kteří nemocného baví, může mít pozitivní efekt. Nelze také zapomínat na fyzický trénink, u kterého byl prokázán pozitivní vliv na kvalitu života (zmírnění únavy, zlepšení soustředění atd.).

Pseudobulbární afekt

Pseudobulbární afekt (také bezděčná porucha emoční exprese, PBA) se vyskytuje u méně než 10 % pacientů v různé tíži. Lze jej charakterizovat jako „smích bez radosti“ a „pláč bez smutku“, respektive u daného emočního projevu pacient emoce, které by jej měly vyvolat, nepociťuje. Předpokládá se porucha v dráze mezi mozkovým kmenem/mozečkem a oblastí zodpovědnou za regulaci vyjádření emocí. Jedná se tedy pravděpodobně o čistě motorický fenomén. PBA není specifický pro roztroušenou sklerózu. Nicméně u této choroby bývá asociován s kognitivním deficitem u chronicky probíhajícího onemocnění a střední až závažnou neurologickou invaliditou (Hanna et al., 2016). PBA může být pro pacienta zejména společensky stresující. I zde je potřeba se na příznaky PBA aktivně ptát během kontrol. Někteří pacienti mohou profitovat z terapie SSRI antidepresiv

nebo nízkou dávkou amitriptylinu (Ghaffar et Feinstein, 2007).

Psychotické poruchy

V této problematice poruch bylo publikováno několik prací zabývajících se prevalencí psychóz, popř. pouze schizofrenie. Zdá se, že také celoživotní prevalence psychotických poruch je u RS asi 2 až 3krát vyšší než v porovnání s běžnou populací. Nemáme však žádná specifická doporučení pro postup léčby u pacientů s RS a psychózou. Nicméně v budoucnu při použití kanabinoidů v terapii symptomů RS bude potřeba zvýšená obezřetnost právě u těchto pacientů.

Závěr

Neuropsychiatrické poruchy u pacientů s roztroušenou sklerózou tvoří významnou problematiku, která vyžaduje spolupráci neurologů, psychiatrů a psychologů. Pouze vhodnou a často kombinovanou léčbou (farmakoterapie a psychoterapie) lze docílit v této oblasti uspokojivých výsledků. Nelze také opomenout význam adekvátní imunomodulační léčby a její včasné eskalace v případě relapsů základního onemocnění.

LITERATURA

- Amato MP, Langdon D, Montalban X, Benedict RH, DeLuca J, Krupp LB, Thompson AJ, Comi G. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *Journal of neurology* 2013; 260: 1452–1468.
- Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Hakiki B, Giannini M, Pasto L, Razzolini L. Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2010; 31: S211–214.
- Andreasen AK, Spliid PE, Andersen H, Jakobsen J. Fatigue and processing speed are related in multiple sclerosis. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2010; 17: 212–218.
- Barak Y, Achiron A. Effect of interferon-beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis. *European neurology* 2002; 47: 11–14.
- Benedict RH, Morrow SA, Weinstock Guttman B, Cookfair D, Schretlen DJ. Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 2010; 16: 829–835.
- Benedict RH, Zivadinov R. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nature reviews Neurology* 2011; 7: 332–342.
- Bermel RA, Hashmonay R, Meng X, Randhawa S, von Rosenstiel P, Sfikas N, Kantor D. Fingolimod first-dose effects in patients with relapsing multiple sclerosis concomitantly receiving selective serotonin-reuptake inhibitors. *Multiple sclerosis and related disorders* 2015; 4: 273–280.
- Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, Atzori M, Bernardi V, Barachino L, Rinaldi L, Perini P, Gallo P, Filippi M. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Archives of neurology* 2009; 66: 1144–1150.

- Dusankova 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). *The Clinical neuropsychologist* 2012; 26: 1186–1200.
- Feinstein A. Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *Journal of the neurological sciences* 2006; 245: 63–66.
- Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Multiple sclerosis* 2011; 17: 1276–1281.
- Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Grafman JH, Lezak MD, O'Reilly Hovey KM, Perkins KK, Barilla-Clark D, Schacter M, Shucard DW, Davidson AL, Wende KE, Bourdette DN, Kooijmans-Coutinho MF. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Annals of neurology* 2000; 48: 885–892.
- Galeazzi GM, Ferrari S, Giaroli G, Mackinnon A, Merelli E, Motti L, Rigatelli M. Psychiatric disorders and depression in multiple sclerosis outpatients: impact of disability and interferon beta therapy. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2005; 26: 255–262.
- Ghaffar O, Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current opinion in psychiatry* 2007; 20: 278–285.
- Grassiot B, Desgranges B, Eustache F, Defer G. Quantification and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis: a review. *Journal of neurology* 2009; 256: 1397–1412.
- Hanna J, Feinstein A, Morrow SA. The association of pathological laughing and crying and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 2016; 361: 200–203.

- Hunter SF, Agius M, Miller DM, Cutter G, Barbato L, McCague K, Meng X, Agashivala N, Chin P, Hollander E. Impact of a switch to fingolimod on depressive symptoms in patients with relapsing multiple sclerosis: An analysis from the EPOC (Evaluate Patient Outcomes) trial. *Journal of the neurological sciences* 2016; 365: 190–198.
- Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2008; 7: 1139–1151.
- Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Radu EW, Metz C, Bauer L, Lanius V, Sandbrink R, Pohl C, Group BS. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *The Lancet Neurology* 2009; 8: 987–997.
- Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis* 2007; 13: 67–72.
- Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, Pai LY, Muenz LR, He D, Benedict RH, Goodman A, Rizvi S, Schwid SR, Weinstock-Guttman B, Westervelt HJ, Wishart H. Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76: 1500–1507.
- Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. *Current opinion in neurology* 2011; 24: 244–249.
- Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, Hamalainen P, Hartung HP, Krupp L, Penner IK, Reder AT, Benedict RH. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple sclerosis* 2012; 18: 891–898.
- Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, Tyry T. Cumulative impact of comorbidity on quality of life in MS. *Acta neurologica Scandinavica* 2012; 125: 180–186.

26. Marrie RA, Reingold S, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, Cutter G, Reider N. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Multiple sclerosis* 2015; 21: 305–317.
27. Mattioli F, Stampatori C, Capra R. The effect of natalizumab on cognitive function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: preliminary results of a 1-year follow-up study. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2011; 32: 83–88.
28. Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Gatto N, Baumann KA, Rudick RA. Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Archives of neurology* 1997; 54: 531–533.
29. Politte LC, Huffman JC, Stern TA. Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. Primary care companion to the *Journal of clinical psychiatry* 2008; 10: 318–324.
30. Portaccio E, Stromillo ML, Goretti B, Hakiki B, Giorgio A, Rossi F, De Leucio A, De Stefano N, Amato MP. Natalizumab may reduce cognitive changes and brain atrophy rate in relapsing-remitting multiple sclerosis – a prospective, non-randomized pilot study. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2013; 20: 986–990.
31. Reuter F, Zaaraoui W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I, Soulier E, Viout P, Ranjeva JP, Pelletier J, Audoin B. Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2011; 82: 1157–1159.
32. Schippling S, O'Connor P, Knappertz V, Pohl C, Bogumil T, Suarez G, Cook S, Filippi M, Hartung HP, Comi G, Jeffery DR, Kappos L, Goodin DS, Arnason B. Incidence and course of depression in multiple sclerosis in the multinational BEYOND trial. *Journal of neurology* 2016.
33. Summers M, Swanton J, Fernando K, Dalton C, Miller DH, Cipelotti L, Ron MA. Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2008; 79: 955–958.
34. Thornton AE, Raz N (1997) Memory impairment in multiple sclerosis: a quantitative review. *Neuropsychology* 11:357–366.
35. Tiemann L, Penner IK, Haupts M, Schlegel U, Calabrese P. Cognitive decline in multiple sclerosis: impact of topographic lesion distribution on differential cognitive deficit patterns. *Multiple sclerosis* 2009; 15: 1164–1174.
36. Zorzon M, Zivadinov R, Nasuelli D, Ukmar M, Bratina A, Tommasi MA, Mucelli RP, Brnabic-Razmilic O, Grop A, Bonfigli L, Cazzato G. Depressive symptoms and MRI changes in multiple sclerosis. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2002; 9: 491–496.