

# Neuropsychiatrické obtíže u roztroušené sklerózy

**Mgr. Jana Blahová Dušánková**

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN

## Souhrn

Roztroušená skleróza je spojena s různými neurobehaviorálními změnami. Celoživotní prevalence deprese je přibližně 50% a prevalence úzkostných poruch u RS je 36%. Výskyt bipolární afektivní poruchy a psychózy je dvakrát častější v porovnání s obecnou populací a pseudobulbární afekt (emoční inkontinence) postihne jednoho z deseti pacientů. Nicméně tyto poruchy často dobře odpovídají na léčbu.

Sdělení shrnuje současné poznatky o těchto neurobehaviorálních poruchách. Správná diagnostika a léčba může zásadně zlepšit kvalitu života pacientů s roztroušenou sklerózou. Neuropsychologické studie shodně prokázaly, že kognitivní dysfunkce postihuje 40–65% pacientů s RS. Včasná detekce kognitivních poruch je zásadní pro terapeutické intervence zmírňující symptomy či prevenující další kognitivní zhoršení, ačkoli v současnosti stále není jasné, jak kognitivní poruchy spojené s roztroušenou sklerózou nejlépe zvládat.

## Klíčová slova

**roztroušená skleróza • deprese • anxieta • kognitivní poruchy • psychóza • léčba**

## Summary

*Blahova Dusankova, J. Neuropsychiatric disorders in patients with multiple sclerosis*

Multiple sclerosis (MS) is associated with diverse neurobehavioral changes. The lifetime prevalence of depression approaches 50% in MS patients, prevalence of all types of anxiety disorder is at 36%, prevalence rates of bipolar disorder and psychosis are doubled when compared to the general population and pseudobulbar affect will afflict one in ten patients. However, these disorders often respond well to treatment.

This article reviews the treatment of these neurobehavioral disturbances. Correct diagnosis and treatment can substantially improve the quality of life for MS patients. Neuropsychological studies have consistently demonstrated that 40–65% of patients with MS experience cognitive dysfunction. Early detection of cognitive impairment is essential to enable therapeutic intervention to alleviate symptoms or prevent further cognitive decline, although how best to manage MS-related cognitive impairment still remains unclear.

## Key words

**multiple sclerosis • depression • anxiety • cognitive dysfunction • psychosis • treatment**

Roztroušená skleróza (RS) je spojena s mnoha různými behaviorálními syndromy. Tyto mohou být zhruba dále rozděleny na dvě kategorie: na náležící k náladě, afektu a chování a na narušující kognici. Tyto dvě kategorie se vzájemně nevyklučují – mohou (a často tomu tak je) se překrývat.<sup>(1)</sup> Následující sdělení se zaměřuje na obě kategorie, které zahrnují následujících 7 syndromů: deprese, bipolární afektivní porucha, úzkostné poruchy, euforie, pseudobulbární afekt (emoční inkontinence), psychóza a kognitivní poruchy. Každý z nich bude krátce probíran a budou nastíněny možnosti terapie. Je třeba zdůraznit, že pro mnoho z těchto poruch existuje účinná léčba.

## Deprese

Deprese je dle současných poznatků nepochybně nejčastějším neuropsychiatrickým symptomem RS, s celoživotní prevalencí 50%, což je třikrát více než u obecné populace.<sup>(2)</sup> Deprese u RS může být subjektivní reakcí na vznik a rozvoj onemocnění, přímým důsledkem chorobného procesu, vedlejším účinkem farmakoterapie, samostatným koincidujícím onemocněním – ve většině případů je však její výskyt podmíněn multifaktoriálně a nejvíce koreluje se sociálním stresem.<sup>(3)</sup> Je však třeba rozlišit mezi symptomem a syndromem deprese (depresivní poruchou), tak jak je definován klasifikačním systémem MKN-10. Depresivní poruchou je míněn soubor symptomů, v jejichž „základě“ je vždy skleslá nálada, snížení energie a aktivity, zhoršení schopnosti radovat se, pokles zájmů, zhoršení koncentrace, značná unavitelnost (i po nepatrné námaze). Tyto změny musí být doprovázeny některými z vegetativních znaků (alterovaný spánek, chuť k jídlu atd.) a zkraslených přesvědčení (pocitů viny a bezcennosti, snížené sebevědomí a sebedůvěra apod.) či myšlenkami na sebepoškození či sebevraždu.

Ošetřující lékař často čelí nutnosti ustanovit, zda určitý příznak souvisí s depresí či s RS. Nejčastěji uváděným příkladem je únava, mezi další pak patří insomnie, změna chutí k jídlu a narušená paměť a koncentrace. Chyby v tomto rozlišování pak mohou vést k falešně pozitivním diagnózám. Aby k tomu nedocházelo, měla by být přikládána větší váha přítomnosti depresivních přesvědčení – přístup, který je převzatý ze sebe-posuzovacích škál pro detekci deprese za přítomnosti fyzické nemoci. Příkladem takových škál jsou Hospital Anxiety and

**Tab. 1** Nejfrekventovanější depresivní poruchy u RS

Všechny tři formy (mírná, středně těžká a těžká) **depresivní fáze**, která musí trvat nejméně dva týdny.

**Periodická (rekurentní) depresivní porucha** je charakterizována opakovanými epizodami deprese jakékoli tíže bez samostatných fází, klasifikovatelných jako mánie. Jednotlivé fáze jsou zde často vyvolány stresovými životními událostmi.

**Krátká periodická (rekurentní) depresivní porucha** je charakterizována opakovanými krátkými depresivními epizodami, které trvají typicky 2–3 dny s úplnou úzdavou, ale splňují kritéria pro mírnou až středně těžkou depresivní fázi.

**Dysthymie** je chronická depresivní nálada, která trvá nejméně několik let, ale nespňuje kritéria pro mírnou až středně těžkou periodickou (rekurentní) depresivní poruchu. Pacienti mají obvykle období (dny nebo týdny) kdy se cítí dobře, ale většinu času (často nepřetržitě několik měsíců) se cítí unavení a depresivní. Dysthymie začíná obvykle v rané dospělosti, začne-li později, je obvykle následkem mírné depresivní fáze a souvisí se zármutkem a zřejmým stresem.

Depression Scale a Beck Fast Screen for Depression in Medically Ill Patients – které obě byly již validovány pro pacienty s RS.<sup>(4, 5)</sup> Takové dotazníky jsou široce používány jako screening v běžné neurologické praxi a klinických pokusech, jejich výsledky ovšem nemožno využít k diagnostice deprese. Nejprůběžnější pro její stanovení je strukturovaný rozhovor s pacientem.

V Tab. 1 jsou uvedeny depresivní poruchy, které z hlediska MKN-10 patří u RS mezi nejčastější.

Dosavadní výzkum ukazuje, že deprese u RS nekoreluje s délkou trvání nemoci, mírou fyzického postižení (vyjádřeného pomocí Kurtzkeho škály EDSS), s lokalizací lézí na MR, celkovým objemem poškozené bílé hmoty, ani s kognitivní dysfunkcí.<sup>(3)</sup> Nicméně při porovnání neuropsychologických a MR vyšetření u depresivních RS pacientů bylo zjištěno, že depresivní symptomatika se prohlubuje v souvislosti s aktivitou onemocnění v průběhu času. Jiný výzkum poukázal na charakteristický výskyt sebevražedných pokusů u RS v období zvýšené aktivity nemoci.<sup>(6)</sup>

Data naznačují, že zhruba čtvrtina pacientů s RS uvažuje nad sebevraždou, nicméně jen menšina tak jedná.<sup>(7)</sup> K rizikovým faktorům patří přítomnost depresivní poruchy, tíže deprese, sociální izolace a abúzus alkoholu. Epidemiologické nálezy pak naznačují, že riziko sebevraždy je u pacientů s RS sedmkrát vyšší než u obecné populace. Mladí muži do pěti let od stanovení diagnózy se zdají být nejvíce riziková.<sup>(2)</sup>

Podstatné však je, že depresi u RS lze léčit stejně dobře jako deprese jiné. Je pozoruhodné, že navzdory význačnému místu deprese v životech pacientů s RS bylo provedeno jen nemnoho dobře designovaných psychofarmakologických studií. Byly provedeny pouze dva randomizované, placebem kontrolované pokusy s antidepresivy. První z nich zkoušel pět týdnů léčby desipraminem, tricyklickým antidepresivem,<sup>(8)</sup> který byl shledán účinným, ovšem pacienti měli obtíže s anticholinergními vedlejšími účinky. V druhém pokusu byl použit po dobu dvanácti týdnů paroxetin, antidepresivum ze skupiny SSRI;<sup>(9)</sup> i zde byla prokázána vyšší účinnost oproti placebu.

Lékem volby by měla být především antidepresiva s minimálními sedativními, hypotenzními a anticholinergními vedlejšími

účinky. Nejvhodnější (dle empirie a na podkladě zkušeností z několika otevřených studií) se zdají být antidepresiva III. generace SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu), jako jsou fluoxetin, sertralin, citalopram, escitalopram či paroxetin. Zejména při chronické únavě a hypersonnii jsou indikována i tzv. dualistická antidepresiva SNRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu), např. více serotonergně působící venlafaxin a více noradrenergní milnacipram, a při poruchách spánku SARI (antidepresiva se zdvojeným serotoninovým působením), např. trazodon a nefazodon.<sup>(3)</sup>

Optimální v léčbě deprese u RS je však kombinace farmakoterapie a psychoterapie. Empirická data podporují účinnost kognitivně-behaviorálního přístupu. Individuální KBT jednou týdně byla shledána stejně účinnou jako flexibilní dávkování sertralinu. Účinnost terapie potvrdilo i následné hodnocení nálady po šesti měsících.<sup>(10)</sup>

V závažnějších případech deprese u pacientů s RS je možné účinně využít elektrokonvulzivní terapii, ovšem existuje zde 20% riziko vyvolání relapsu RS. V tomto směru je riziková přítomnost aktivních lézí na MR.<sup>(11)</sup>

## Bipolární afektivní porucha

Další afektivní poruchou vyskytující se u RS dvakrát častěji než u obecné populace je bipolární afektivní porucha. Je charakterizována střídáním fází depresivních a manických, které jsou zpravidla nestejně dlouhé. U této poruchy může probíhat pouze fáze depresivní, přičemž fáze manická může být nahrazena fází normální nálady. Zřídka ale probíhá pouze fáze manická. Na rozdíl od monopolární poruchy se u bipolární předpokládá genetická vulnerabilita. Pacienti s RS, kteří začnou být maničtí či hypomaničtí na kortikoterapii, mají častěji v rodinné anamnéze afektivní poruchu a/nebo alkoholismus či premorbidně tyto poruchy v osobní anamnéze. Toto by nemělo být kontraindikací kortikoterapie, je však doporučována zvýšená terapeutická bdělost.

Při léčbě bipolární afektivní poruchy jsou nejčastěji používána tymoprofylaktika. Lékem první volby je stále lithium, ale užívá se i valproát u pacientů, kteří lithium netolerují.<sup>(1)</sup>

## Úzkostné poruchy

V neuropsychiatrické literatuře o RS zaujímá anxieta pozici jakési chudé příbuzné deprese – často přehlížené a opomíjené. Přítom recentní data i klinická praxe ukazují, že úzkostnou symptomatikou trpí 36 % pacientů, kteří se dlouhodobě léčí ve specializovaných centrech, přičemž nepoměrně více jsou zastoupeny ženy.<sup>(12)</sup> V praxi se setkáváme s tím, že většina psychických obtíží pacientů s RS je jaksi automaticky řazena pod hlavičku deprese.

U pacientů s RS se anxieta vyskytuje jak v časté komorbiditě s depresí, tak v rámci úzkostných poruch. Studie využívající strukturovaný rozhovor k diagnostice specifických úzkostných a neurotických poruch přinesla data o celoživotní prevalenci těchto poruch u RS (Tab. 2<sup>(13)</sup>). Ve vedlejších sloupcích je pro porovnání uveden odhad prevalence v obecné populaci. Výskyt specifických fobií je mezi oběma skupinami srovnatelný (okolo 11 %), avšak některé mohou nabývat na závažnosti, jsou-li spojeny s nutností celoživotní medicínské péče – např. belonefobie (strach z jehel), algofobie (strach z bolesti vlastní i cizí), farmakofobie (strach z léků), hematofobie (strach z krve), iatrofobie

**Tab. 2** Prevalence úzkostných poruch u roztroušené sklerózy<sup>(13)</sup>

Úzkostná porucha	RS (%)	Obecná populace (%)
generalizovaná úzkostná porucha	18,6	5,1
panická porucha	10,0	3,5
obsedantně-kompulzivní porucha	8,6	2,5
sociální fobie	7,8	13,3

(strach z lékařského prostředí či lékařů). Asi čtvrtina RS pacientů trpících nějakou úzkostnou poruchou měla diagnostikována navíc alespoň jednu další úzkostnou poruchu.

Úzkostné poruchy u RS jsou spojeny s větším množstvím somatických stesků, vyšší mírou sociální dysfunkce a zvýšenou četností myšlenek na sebevraždu.<sup>(14)</sup>

Kromě toho Quesnel a Feinstein<sup>(15)</sup> prokázali, že úzkost, a nikoli deprese, se ukázala jako nejsilnější nezávislý prediktor nárůstu konzumace alkoholu u RS pacientů.

V léčbě úzkosti jsou krátkodobě účinná anxiolytika, která sice zpočátku pomohou, mohou však být návyková již po čtyřech týdnech a jejich dlouhodobý efekt je problematický. Daleko vhodnější variantou jsou antidepresiva – podle typu poruchy buď klasická IMAO (inhibitory monoaminoidázy), nebo SSRI, SNRI. Během 6–8 týdnů snižují hladinu úzkosti natolik, že je možná expoziční léčba. Za velmi účinnou léčbu volby je rovněž považována strukturovaná KBT.<sup>(16)</sup>

## Euforie

Euforie patří mezi více neurologicky podmíněné symptomy RS, z psychiatrického hlediska označované za „organické“ poruchy, u nichž se předpokládá přímá souvislost s demyelinizací.<sup>(17)</sup> Euforie může být definována jako stálý stav mentálního pocitu zdraví a duševní pohody navzdory přítomnosti značné fyzické morbidity. Pacienti bezstarostně vyjadřují přesvědčení, že vše je dobré a např., že budou zase chodit, najdou si práci, ačkoli vědí, že trpí pokročilou RS a jsou upoutáni na vozík.

Euforie by neměla být diagnostikována jako součást bipolární afektivní poruchy, nýbrž jako samostatný symptom RS. Byl prokázán vztah euforie a ventrikulární dilatace, lézí frontálních laloků, bazálních ganglií a částí limbického systému. V její patogenezi hraje pravděpodobně roli přerušování fronto-limbických a temporo-limbických spojů.<sup>(18)</sup> Euforičtí pacienti mívají vyšší EDSS a signifikantně postiženou kognici. Díky časnější diagnostice i terapii RS je výskyt euforie nižší (asi 2 %), než je popisováno ve starší literatuře. Neexistuje žádná léčba tohoto stavu, který pacientovi nezpůsobuje žádný distres – pacientův nedostatek vzhledu však může mást až frustrovat jeho blízké.

## Pseudobulbární afekt (PBA, emoční inkontinence)

Pro tento syndrom bylo používáno mnoho jmen – např. spastický či patologický smích a pláč – v poslední době „nechtěná (bezděčná) porucha emoční exprese“ (Involuntary Emotional Expression Disorder). Všechny se týkají stavu, v němž nálada a afekt spolu prakticky vzájemně nesouvisí: pacient se směje, když necítí veselí, a pláče, když není smutný. V různých mírách tíže se PBA objevuje u přibližně 10 % pacientů s RS.<sup>(19)</sup> PBA se zdá být čistě motorickým fenoménem spojeným s organickou neuropatologií, který má malý či žádný primární emoční obsah.

Předpokládá se přímá souvislost s demyelinizací kortikobulbárních traktů. Obecně je PBA spojen s delším trváním nemoci, s chronicko-progresivním průběhem a středně těžkou či těžkou fyzickou disabilitou. Kognitivní dysfunkce jsou častější u pacientů s PBA než u pacientů bez něj.

Porucha dobře odpovídá na nízké dávky amitriptylinu či SSRI<sup>(7)</sup> nebo na kombinaci dextromethorfanu a quinidinu.<sup>(20)</sup> Odpověď na léčbu je obvykle rychlá (během několika dnů).

## Psychóza

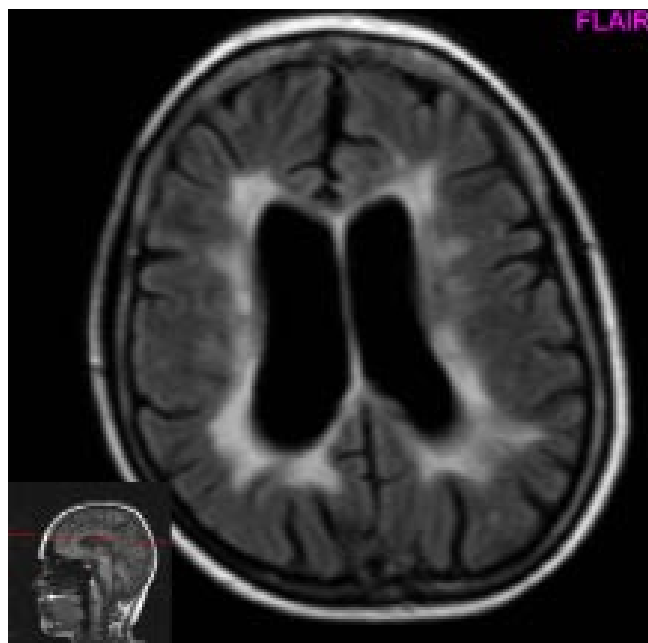
Dřívější literatura poukazovala na to, že prevalence psychózy u RS není vyšší než v obecné populaci. Současné epidemiologické důkazy však naznačují, že je psychóza u RS dvakrát až třikrát častější než v obecné populaci.<sup>(21)</sup> Dosud nebyla publikována žádná data o léčbě psychózy u RS – všeobecně je nutná antipsychotická medikace, která by však měla být indikována zkušeným psychiatrem.

## Kognitivní poruchy

Četné studie pomocí neuropsychologického testování ukázaly, že určitý stupeň zhoršení kognitivních funkcí je přítomen u zhruba u poloviny pacientů. Kognitivní poruchy se mohou vyskytovat kdykoli během nemoci (u některých pacientů se manifestují i jako primární symptom) a nejsou nijak vázány na přítomnost fyzické poruchy.<sup>(22)</sup>

Popsána je značná variabilita kognitivních poruch u RS co do tíže i typů. Zhruba 10 % pacientů s RS má těžké obtíže, které se projevují rozsáhlým zhoršením i při měření celkové inteligence, nicméně velká většina (90 %) pacientů je postižena mírně až středně.<sup>(23)</sup> Je třeba zdůraznit, že jako skupina vykazují pacienti s RS relativně malý pokles při standardním měření inteligence, celková demence je u RS vzácná.<sup>(24)</sup> Kognitivní deficit bývá častěji fokální než generalizovaný.

Nejcharakterističtějším znakem kognitivní dysfunkce u RS je zpomalení rychlosti zpracovávání informací.<sup>(25)</sup> Další velmi často postiženou doménou je dlouhodobá epizodická paměť



**Obř.** Pacientka, 39 let, splývající periventrikulární léze, trofické změny



a pozornost (zejm. střídavá a udržovaná). K méně častým, ale významným kognitivním poruchám se řadí poruchy exekutivních funkcí (zejména pak abstraktního a pojmového uvažování, resp. řešení problémů).<sup>(26)</sup>

Kognitivní poruchy u RS nekorelují s délkou nemoci, stupněm fyzického postižení (EDSS), unipolární depresí, úzkostnými symptomy. Oproti tomu pro pacienty s RS, u nichž se objevila apatie, euforie či netečnost, bývá kognitivní deficit typický.<sup>(3)</sup> Poruchy kognitivních funkcí pozitivně korelují s některými abnormalitami na MR – jde hlavně o atrofii, ventrikulární dilataci a celkový objem postižené bílé hmoty na T2 W obrazech (T2 W lesion load).<sup>(26)</sup> Predilektně jsou postiženy oblasti corpus callosum, extenzivní demyelinizace postihuje rovněž okruhy spojující prefrontální a subkortikální oblasti. Typické jsou velké splývající periventrikulární léze (Obr.).

Farmakoterapie kognitivních poruch u RS je stále předmětem intenzivního výzkumu. V prvé řadě se předpokládá, že včasné zahájení imunomodulační terapie a její správná eskalace může mít v souvislosti s možným rozvojem kognitivních poruch preventivní efekt. Ačkoli je koncept farmakologického zlepšení kognice u RS velmi přitažlivý, uskutečnění této strategie může být komplikované. Doposud bylo provedeno jen velmi málo randomizovaných studií a počáteční studie s 4-aminopyridinem, amantadinem a pemolinem vyšly zcela negativně. V současnosti byly zkoušeny u RS i inhibitory acetylcholinesterázy (donepezil, rivastigmin, galantamin), memantin – vždy jen se spornými nebo zcela negativními výsledky. Doposud nebyla stanovena účinná farmakologická léčba pro poruchy kognice u RS.<sup>(27)</sup>

Ve světle těchto informací nabývají tedy na důležitosti nefarmakologické intervence – edukace a kognitivní trénink. Terapeutický efekt mnohdy spočívá i v pouhém potvrzení problému a v podání adekvátních informací jak postiženému pacientovi, tak jeho blízkému okolí. Existují též určitá opatření, která může pacient přijmout – kognitivní poruchy bývají např. akcentovány v cizím či rušivém prostředí, na jejich zhoršování má také významný vliv únava. Mentálně náročné aktivity je tudíž lépe plánovat s ohledem na tato fakta. Nezasupitelný je kognitivní trénink, ohledně něhož bohužel rovněž nepanuje žádný jednotný konsenzus. Důkazy pro účinnost kognitivní rehabilitace u RS jsou bohužel dosti řídké a rozporuplné. Výsledky studií léčby zpomalení rychlosti zpracování informací jsou neprůkazné. Studie rehabilitace paměti naznačují, že individualizované a na pacientovy konkrétní obtíže cílené počítačové programy by mohly být nejučinnější. Nejprospěšnější v rehabilitaci exekutivních funkcí je zřejmě přímá instruktáž terapeutem. Hlavním problémem kognitivního tréninku u RS zůstává zejména jeho nedostupnost pro pacienty. Je proto velmi důležité zachovat co nejdéle průběžnost pacientů a motivovat je k mentální činnosti (jakékoli, která by je měla ideálně rovněž bavit).<sup>(3)</sup>

Vznik a rozvoj kognitivního deficitu má nemalý dopad na sociální status a kvalitu života postiženého pacienta. Zvyšuje se jeho závislost na rodině, často dochází k omezení sociálních aktivit.<sup>(28)</sup> Studie prokázaly, že průběžnost pacientů s RS lze snáze předvídat podle tíže kognitivních poruch než podle fyzického postižení. Setrvání v zaměstnání je nejčastěji determinováno stavem kognitivních funkcí.<sup>(29, 30)</sup> Kognitivní změny mohou narušovat i zdravotní péči o pacienta. Takto postižení pacienti podávají nesouvislé, okrajové informace o svém zdravotním stavu, mají problém zapamatovat si instrukce a podané informace, mohou činit iracionální či špatná rozhodnutí ohledně své zdravotní péče.

**Tab. 3** Varovné signály pro potenciální přítomnost kognitivní dysfunkce – pacient...

- má významné a podstatné změny MRI mozku (zejména atrofie)
- má problémy podat souvislé informace o svém zdravotním stavu
- zmeškává dohodnuté termíny nebo se často opoždjuje
- jeví se jako depresivní, ale neodpovídá na léčbu antidepresivy
- má problémy podílet se na rozhodnutích o své léčbě (nebo rozhoduje bezdůvodně)
- nadměrně se stará o vedlejší účinky léčby
- má dlouhodobě přetrvávající nerealistická očekávání
- přehnaně často volá či píše lékaři, do ordinace, do centra
- začne být uzavřený, snadno znechucený, podrážděný
- jeho blízcí pozorují trvalé změny v jeho chování
- má problémy se zaměstnáním (časté střídání, ztráta)

Pro ošetřujícího lékaře je mnohdy nesnadné rozeznat u pacienta kognitivní změny. Existují ovšem jisté varovné signály, které jsou spolu s informacemi získanými od pacienta a jeho blízkých mohou být v tomto smyslu velmi užitečné (Tab. 3).<sup>(3)</sup>

## Závěr

Toto sdělení krátce shrnulo nejčastější a nejdůležitější poruchy nálady, afektu, chování a kognice, které jsou spojeny s RS. Navzdory očividně rozdílným projevům sdílí všechny tyto poruchy signifikantní morbiditu a v případě deprese a bipolární afektivní poruchy i značnou mortalitu. Zvládnání neuropsychiatrických poruch má nepochybný vliv na kvalitu života, a proto by potřeba komplexní psychiatrické péče o pacienty s RS neměla být v žádném případě podceňována. Včasná detekce a přiměřená léčba těchto poruch je tak základem dobré klinické praxe.

Prohlášení o spolupráci ....

## Literatura

1. FEINSTEIN, A. *Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis*. J Neurol, 2007, 254(Suppl 2) p. 11/73–11/76.
2. FEINSTEIN, A. *Multiple sclerosis and depression*. Multiple Sclerosis Journal, 2011, 17(11), p. 1276–1281.
3. BLAHOVÁ DUŠÁNKOVÁ, J. *Neuropsychiatrické a kognitivní poruchy a psychoterapie u roztroušené sklerózy*. Neurol. Praxi, 2012, 13 (Supl C), s. 27–30.
4. BENEDICT, RHB., FISHMAN, I., MCCLELLAN, MM., BAKSHI, R., WEISTOCK-GUTTMAN, B. *Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2003, 9, p. 393–396.
5. HORNAMAND, K., FEINTEIN, A. *Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with multiple sclerosis patients*. Mult Scler, 2009, 15, p. 1518–1524.
6. FEINSTEIN, A. *The clinical neuropsychiatry of multiple sclerosis*. 2<sup>nd</sup> ed, Cambridge University Press, 2007, 265 p.
7. FEINSTEIN, A. *An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis*. Neurology, 2002, 59, p. 674–678.
8. SCHIFFER, RB., WINEMAN, NM. *Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis*. Am J Psychiatry, 1990, 147, p. 1493–1497.
9. EHDE, DM., KRAFT, DH., CHWASTIAK, L., SULLIVAN, MD., GIBBONS, LE., BOMBARDIER, CH., et al. *Efficacy of paroxetine in treating major depressive disorder in persons with multiple sclerosis*. Gen Hosp Psychiatry, 2008, 30, p. 40–48.
10. MOHR, DC., BOUDEWYN, AC., GOODKIN, D., BOSTROM, A., EPSTEIN, L. *Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group therapy and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis*. J Consult Clin Psychol, 2001, 69, p. 942–949.
11. KRYSAL, AD., COFFEY, CE. *Neuropsychiatric considerations in the use of electroconvulsive therapy*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 1997, 9, p. 283–292.

12. **GELAZZI, GM., FERRARI, S., GIAROLI, G., MacKINNON, A., MERELLI, E., MOTTI, L.** *Psychiatric disorders and depression in multiple sclerosis outpatients: impact of disability and interferon beta therapy.* *Neurol Sci*, 2005, 26, p. 255–262.
13. **KOROSTIL, M., FEINSTEIN, A.** *Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients.* *Mult Scler*, 2007, 13, p. 67–72.
14. **FEINSTEIN, A., O'CONNOR, P., GRRAY, T., FEINSTEIN, K.** *The effects of anxiety on psychiatric morbidity in patients with multiple sclerosis.* *Mult Scler*, 1999, 5, p. 323–326.
15. **QUESNEL, S., FEINSTEIN, A.** *Multiple sclerosis and alcohol: a study of problem drinking.* *Mult Scler*, 2004, 10, p. 197–201.
16. **PRAŠKO, J., MOŽNÝ, P., ŠLEPECKÝ, M., a kol.** *Kognitivně behaviorální terapie psychických poruch.* Praha/Kroměříž : Triton, 2007, 1063 s.
17. **MENDEZ, MF.** *The neuropsychiatry of multiple sclerosis.* *Int J Psychiatry Med*, 1995, 25, p. 123–130.
18. **RABINS, PV.** Euphoria in multiple sclerosis. In **RAO, SM. (Ed)**, *Neurobehavioral aspects of multiple sclerosis.* New York : Oxford University Press, 1990, p. 180–185.
19. **FEINSTEIN, A., FEINSTEIN, KJ., GRAY, T., O'CONNOR, P.** *The prevalence and neurobehavioral correlates of pathological laughing and crying in multiple sclerosis.* *Arch Neurol*, 1997, 54, p. 1116–1121.
20. **PANITCH, HS., THISTED, RA., SMITH, RA., WYNN, DR., WYMER, JP., et al.** *Randomized, controlled trial of dexamethorphan/quinidine for pseudobulbar affect in multiple sclerosis.* *Ann Neurol*, 2006, 59, p. 780–787.
21. **PATTEN, SB., SVENSON, LW., METZ, LM.** *Psychotic disorder in MS: population-based evidence of an association.* *Neurology*, 2005, 65, p. 1123–1125.
22. **LANGDON, DW.** *Cognition in multiple sclerosis.* *Curr Opin Neurol*, 2011, 24, p. 244–249.
23. **PATTI, F.** *Cognitive impairment in multiple sclerosis.* *Mult Scler*, 2009, 15, p. 2–8.
24. **FISCHER, JS.** *Cognitive impairments in multiple sclerosis.* In **COOK, SD**, ed. *Handbook of multiple sclerosis.* New York : Marcel Dekker, 2001, p. 233–256.
25. **DeLUCCA, J., CHELUNE, G., TULSKY, DS, LENGENFELDER, J., CHIARAVALLI, N.** *Is speed processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis?* *J Clin Exp Neuropsychol*, 2004, 26, p. 550–562.
26. **BENEDICT, RHB., ZIVADINOV, R.** *Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis.* *Nat Rev Neurol*, 2011, 7, p. 332–342.
27. **PATTI, F., LEONE, C., D'AMICO, E.** *Treatment options of cognitive impairment in multiple sclerosis.* *Neuro Sci*, 2010, 31(Suppl. 2), S265–S269.
28. **KOLMAR, J., GAUDINO, EA, MOORE, NB, HALPER, J., DeLUCCA, J.** *The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis.* *Neuropsychology*, 2008, 22, p. 442–449.
29. **RAO, SM, LEO, GJ, ELLINGTON L., NAUERTZ, T., BERNARDIN, L., UNVERZAGT, F.** *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: II. Impact on employment and social functioning.* *Neurology*, 1991, 41, p. 692–696.
30. **BENEDICT, RHB, WAHLIG, E., BAKSHI, R., FISHMAN, I., MUNSHAUER, F, ZIVADINOV, R., WEINSTOCK-GUTTMAN, B.** *Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality and behavior changes.* *J Neurol Sci*, 2005, 231, p. 29–34

---

e-mail: [blahova.dusankova@gmail.com](mailto:blahova.dusankova@gmail.com)