**Univerzita Karlova**

**Lékařská fakulta v Plzni**

**Disertační práce**

**Plzeň 2020** **Mgr. Dana CHMELAŘOVÁ**

**Univerzita Karlova**

**Lékařská fakulta v Plzni**

Studijní program: Neurologie a psychiatrie

# Rehabilitace kognitivních funkcí u pacientů s roztroušenou sklerózou

# Rehabilitation of Cognitive functions by Patients with Multiple Sclerosis

Disertační práce

Školitel: Doc. MUDr. Jiří Beran, CSc.

Konzultant: MUDr. Luděk Fiala, Ph.D.

Plzeň 2020 **Mgr. Dana Chmelařová**

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Plzni, 12. 8. 2020

Mgr. Dana Chmelařová

Podpis

**Abstrakt:**

**Cíl:** Cílem studie bylo vyhodnotit, zda má dvanácti týdenní neuropsychologická rehabilitace pozitivní vliv na zlepšení kognitivních funkcí a jakými metodami je tento efekt měřitelný. Dále bylo záměrem ověřit vliv zvoleného tréninkového plánu, to znamená zejména jeho frekvence a délky trvání, na výsledný stav kognitivních funkcí.

**Metodika:** bylo randomizováno 43 osob ve věku 33 – 62 let, u kterých byla diagnostikována roztroušená skleróza (RS). Experimentální soubor zahrnoval 26 osob (22 žen a 4 muži) a kontrolní soubor 17 osob (12 žen a 5 mužů). U všech těchto pacientů byl v úvodu studie podrobným psychologickým vyšetřením zjištěn defekt v oblasti kognitivních funkcí. Neuropsychologickými testy byl zjišťován i stav na počátku a při ukončení studie. Experimentální skupina se podrobila rehabilitaci kognitivních funkcí formou tréninku, který probíhal pomocí PC programu v domácím prostředí a to 4x týdně/ 30 minut po dobu osmi po sobě jdoucích týdnů. Celkově tedy proběhlo 32 tréninkových sezení v předem stanovené dny a s přesně zadaným tréninkovým plánem. Stav tréninku byl sledován prostřednictvím webových stránek, na kterých klienti zaznamenávali aktuální stav tréninku. Kontrolní skupina byla bez tréninku. Neuropsychologickými testy v úvodu a na závěr studie byl zjištěn pozitivní efekt tréninku, k největšímu zlepšení došlo v oblastech bezprostřední paměti a pozornosti.

**Výsledky studie:** ukazují pozitivní efekt neuropsychologické rehabilitace u pacientů s RS při pravidelném tréninku 4x/týdně po dobu 8 po sobě následujících týdnů při přesně stanovém tréninkovém plánu.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, neuropsychologická rehabilitace, pozornost, paměť, kognitivní trénink za pomoci počítače.

**Abstract:**

**Objectives:** The purpose of the current study was to evaluate whether a 12-week neuropsychological rehabilitation program has a positive effect on the improvement of cognitive functions and what methods can be used to measure this effect. Furthermore, this study intended to verify the effect of the chosen training plan on the resulting state of cognitive functions, in particular with regard to the frequency and duration of the plan.

**Methodology:** Forty-three patients diagnosed with MS were randomized into an experimental condition or the control group. The experimental condition included 26 patients (22 women and 4 men), whole the control group consisted of 17 patients (12 women and 5 men). All of these patients had a cognitive defect that was assessed at the beginning of the study and monitored using the neuropsychological tests after the participation in the training program. Participants in the experimental group received their rehabilitation of cognitive functions using a PC training program, which they completed in their home environments (30 minutes/4 times per week, for 8 consecutive weeks). Overall, there were 32 training sessions on predetermined days with a specific detailed training plan. The control group received no training. The neuropsychological tests used at the beginning and the conclusion of the study showed a positive effect of the training program, while the greatest improvement was seen in the areas of immediate memory and attention.

**Results:** The results showed a positive effect related to neuropsychological rehabilitation in MS patients that received regular training four times per week for eight consecutive weeks.

**Key words:** Multiple Sclerosis (MS), Neuropsychological rehabilitation, Attention, Memory, Computer cognitive training

# Obsah

Úvod ..... 6
1. Teoretická část ..... 10
1.2. Roztroušená skleróza, základní charakteristika onemocnění ..... 10
1.2.1. Epidemiologie roztroušené sklerózy ..... 10
1.2.2. Environmentální rizikové faktory roztroušené sklerózy ..... 10
1.2.3. Klinický obraz roztroušené sklerózy ..... 11
1.2.4. Neuropsychologické (neuropsychiatrické)poruchy u roztroušené sklerózy a poruchy kognice 12
1.2.5. Roztroušená skleróza u dětí a adolescentů ..... 14
1.3. Neuropsychologická péče o pacienty s RS ..... 15
1.3.1. Neuropsychologická rehabilitace ..... 17
1.4. Diagnostika kognitivních funkcí a charakter kognitivního deficitu u roztroušené sklerózy . 18
1.4.1. Diagnostika kognitivních funkcí u pacientů s RS ..... 18
1.4.2. Diagnostika kognitivního deficitu a zobrazovací metody ..... 18
1.4.3. Neuropsychologická diagnostika ..... 19
1.4.4. Charakter kognitivního deficitu u RS ..... 21
1.5. Rehabilitace kognitivních poruch ..... 23
1.5.1. Rehabilitace kognitivních poruch metodou tužka-papír ..... 23
1.5.2. Rehabilitace kognitivních funkcí pomocí PC ..... 24
1.5.3. Software pro rehabilitaci kognitivních funkcí ..... 27
1.5.4. Psychoterapeutická péče ..... 30
1.6. Farmakoterapie kognitivních funkcí ..... 33
2. Empirická část ..... 34
2.1. Výzkumné cíle a hypotézy ..... 34
2.2. Metodika ..... 36
2.2.1. Pacienti ..... 36
2.2.2. Testová baterie ..... 38
2.2.2.1. Neuropsychologické testy ..... 38
2.2.2.2. Sebeposuzovací škály a dotazníky ..... 40
2.2.2.3. Objektivní dotazníky ..... 40
2.3. Neuropsychologická rehabilitace ..... 41
2.4. Výsledky ..... 46
2.5. Diskuse ..... 57
2.6. Závěr ..... 63

3. Seznam použité literatury ..... 64
4. Přílohy ..... 70
4.1. Obecné pokyny k trénování ..... 70
4.2. Tabulka pro zápis tréninku ..... 72
4.3. Separáty vybraných článků ..... 74
4.4. Poděkování ..... 92

**Seznam zkratek:**

CNS – centrální nervová soustava

DTI – difuzní tenzory

EBV – virus Epsteina-Barrové

EDSS Kurtzkeho stupnice postižení (Expanded Disability Status Scale)

fMRI – funkční magnetická resonance

KF – kognitivní funkce

NABT – normálně vypadající mozková tkáň

PT - psychoterapie

RS - roztroušená skleróza mozkomíšní

RRRS - relaps remitující forma roztroušené sklerózy

SD - Směrodatná odchylka (. Standard deviation)

MR - magnetická resonance

GM – šedá hmota

NAWM - normálně vypadající bílé hmoty

Testové baterie

BDI-II (Beckova sebeposuzovací škála depresivity pro dospělé)

BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests)

CFQ (Cognitive Failures Questionnaire)

HAM-D Hamiltonova stupnice pro depresi

MACFIMS (Minimal Assessment of Cognitive Function In Multiple Sclerosis)

R-BANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological status)

SOS Schwartzova škála

SP (Škála somatické pohody)

PP (Škála psychické pohody).

TMT (Trail Making Test)

# Úvod

Řadu let jsem pracovala na Neurologické klinice Fakultní nemocnice v Plzni, kde jsem se setkávala s poruchami kognitivních funkcí u pacientů s různou diagnózou. Nejčastěji to bylo u pacientů s diagnózou demence, cévní mozkové příhody, při poúrazových stavech a také u pacientů s roztroušenou sklerózou. U pacientů s roztroušenou sklerózou byl kognitivní deficit většinou malého rozsahu, nejčastěji charakteru mírné kognitivní poruchy, ale přesto jim tento deficit značně zhoršoval kvalitu života. V první řadě tím, že značně ztěžoval jejich uplatnění na trhu práce a sekundárně se významně odrážel i v osobním životě.

Roztroušená skleróza mozkomíšní (sclerosis multiplex cerebrospinalis), dále (RS) patří mezi jednu z častých neurologických onemocnění a zároveň je jednou z nejběžnějších příčin neurologické chronické invalidity u mladých dospělých.

Roztroušená skleróza mozkomíšní je demyelinizační onemocnění postihující centrální nervový systém. V České republice se prevalence pohybuje okolo 100 – 200/100 000 obyvatel. Mírný nárůst incidence je dán zřejmě nejen vlivem lepších a dostupnějších diagnostických metod, ale také vyšším výskytem autoimunitních onemocnění ve vyspělých státech obecně.

V patogenezi se předpokládá zásadní účast autoimunitních dějů. Útok imunitního systému je veden proti antigenům především bílé hmoty CNS, dochází však i k poškození šedé hmoty. Čím je autoimunitní útok vyvolán, není zatím přesně známo. Předpokládá se, že jde o kombinaci určité genetické vnímavosti na zevní faktory. Mezi tyto faktory řadíme recidivující a neléčené infekce vedoucí k aktivaci imunitního systému, změny hladin pohlavních hormonů a to především v porodním období, přítomny jsou patrně i vliv omega-6 nenasycených mastných kyselin a nedostatku vitaminu D v potravě, kouření atd.(Havrdova E. et al., 2008).

Onemocnění začíná nejčastěji mezi 20. a 40. rokem života. Průměrnou délku života tak zkracuje přibližně o 10 let oproti době předpokládaného dožití. Kvalitu života nejvíce snižují bolestivé projevy, únava, spasticita, sfinkterové poruchy a psychické změny včetně kognitivních dysfunkcí různého stupně (Vachová M. et al., 2008).

Kognitivní poruchy patří k jedněm z hlavních manifestujících se příznaků už v časném stadiu onemocnění RS. Dle neuropsychologických studií dochází ke zhoršení kognitivních funkcí (KF) u 50–75 % nemocných Stuifbergen A. et al., 2011). Kognitivní změny se objevují kdykoli v průběhu nemoci. Někdy dokonce i jako primární symptom. Žádné dvě osoby nemají přesně stejný symptomový profil nebo průběh nemoci. Kromě toho kognitivní poruchy mohou nastat

nezávisle na fyzickém postižení, což komplikuje jejich rozpoznání a posouzení (Chiaravalloti N et al., 2008).

Postižení KF je u pacientů velmi variabilní, kvantitativně i kvalitativně. Pouze 10% nemocných má značné kognitivní potíže, které mají charakter subkortikální demence, 90 % pacientů je postiženo mírně až středně (Dušánková J. et al., 2006).

Deficit mívá nejčastěji charakter mírné kognitivní poruchy. Postižena bývá zejména pozornost, rychlost zpracování informací a krátkodobá paměť. Mnohé z posledních vědeckých studií nasvědčují tomu, že minimalizaci dopadů onemocnění na kvalitu života a sociální uplatnění pacientů může významně ovlivnit kvalitní kognitivní trénink. Metody takového tréninku však nejsou v současnosti jednoznačně metodicky ani terapeuticky fixovány a jsou předmětem studií (viz kapitola Rehabilitace kognitivních poruch).

Postižení kognitivních funkcí je ve všech fázích RS důležitým prediktorem kvality života související se zdravotním stavem. Toto postižení omezuje fyzickou nezávislost, schopnost vykonávat každodenní činnosti, přizpůsobivost, zvládání příznaků, dodržování léčby a možnosti rehabilitace (Langdon D. et al., 2011).

Kognitivní poruchy mají negativní vliv na sociální vztahy i kvalitu života a jsou nejčastější příčinou ztráty zaměstnání. Konkrétně časem postupující pokles výkonnosti v testech pozornosti a verbální paměti se ukázal jako významný prediktor omezení zaměstnanosti (Morrow S. et al., 2009). Rehabilitace kognitivních funkcí tedy následně zvyšuje i možnost pracovního uplatnění.

Další studie na velkých neselektovaných vzorcích pacientů s RS udávají prevalenci kognitivního postižení v rozmezí 40–70 %(Chiaravalloti N et al., 2008).

Během posledních 20 let se staly kognitivní problémy, s nimiž se setkávají pacienti s RS, předmětem systematického výzkumu.“ (Chmelarova D. et al., 2014)

V posledním desetiletí se zlepšila diagnostická kritéria a léky, které onemocnění modifikují a vede to k časné diagnóze a léčbě. Předpoklad, že kognitivní trénink sníží nežádoucí vlivy onemocnění na pracovní výkonnost, vede k tomu, že se v posledním desetiletí množí studie, které se zabývají otázkou, zda existuje účinná rehabilitační strategie, která by mohla vést ke kompenzaci poškozených mozkových struktur a obnovení kognitivních funkcí. Vycházíme zde z předpokladu možnosti plasticity mozku a schopnosti restrukturalizace neuronových sítí (Prosperini L. et al., 2015).

V minulosti byl trénink zaměřený zejména na schopnost učení a paměťové funkce. V současné době se pozornost přenáší více na trénink exekutivních funkcí

a pozornosti (Brissart H., et al., 2013). Zároveň již nyní existují studie, které potvrzují, že je možné, že dochází k restrukturalizaci neuronových sítí v rámci CNS pod vlivem a jako reakce na vnější podněty, změny životního prostředí nebo zranění (Prosperini L. et al., 2015; Brissart H., et al., 2013). To znamená, že pod vlivem vnějšího působení, konkrétního kognitivního tréninku, může dojít k restrukturalizaci neuronové sítě.

Nicméně je dosud jen málo studií, které by zkoumaly mechanismy cílené rehabilitace přesněji. Dalším nedostatkem je, že dostupné studie zatím poskytují roztříštěné a neúplné údaje. V roce 2013 uveřejnili Rosti-Otajärvi a kol randomizovanou, kontrolovanou studii, které se zúčastnilo 102 pacientů s relaps reminitentní formou RS. Autoři došli k závěru, že neuropsychologická rehabilitace kognitivní výkon nezlepšila, ale snížila vnímání kognitivního deficitu pacientů a tím pozitivně ovlivnila kvalitu jejich života. To znamená, že ačkoli se efekt neprokázal jednoznačně v testových technikách, pacienti se subjektivně cítili lépe (Rosti-Otajärvi E. et al., 2013). Výsledky této studie ukazují, že směr, který byl nastolen po roce 2008, to znamená zaměřit se na vznik randomizovaných, kontrolovaných studií s dostatečným počtem pacientů je chvályhodný, ale ani výsledky těchto studií nemusí být relevantní pro posouzení účinku rehabilitace kognitivních funkcí. Přesněji řečeno, ukazují, že prokazatelný pozitivní efekt nemá jakýkoli trénink, ale pouze trénink přesně cílený, a co považujeme za velmi důležité, musí mít správné časové rozložení a dostatečnou frekvenci opakování. V letech 2014-2015 byly zveřejněné dvě studie zaměřené na sestavení systematického přehledu dosavadních zkušeností tréninku kognitivních funkcí u pacientů s RS. Jedná se o první metaanalýzu, která hodnotí účinky kognitivní intervence (Mitolo M. et al., 2015) a dále studie zaměřená na ověření účinnosti různých forem kognitivního tréninku u pacientů s RS (Magalhaes R. et al., 2014). Obě studie se shodují v tom, že trénink kognitivních funkcí má pozitivní vliv na pacienty a měl by být nedílnou součástí komplexní péče o pacienty s RS. Zároveň však poukazují na rozporuplné výsledky dosavadních výzkumů a to v oblasti použitých technik měření, metod tréninku a tréninkových plánů. Častým metodologickým problémem je i malá velikost souboru, neexistence kontrolní skupiny a problémy výstupních měření. To znamená, že nedostatečně kvalitní výstupní měření může být důvodem toho, že nezaznamenáme všechny možné změny a nezachytíme tak možný pozitivní vliv Prosperini L. et al., 2015; Amato M. et al., 2006). Systematická review uveřejněná v roce 2015 zahrnuje staré a nové studie, popisuje současný stav v tomto odvětví a poskytuje směr pro probíhající výzkum RS. Autoři dochází k závěru, že trénování psychických aktivit vyvolává zlepšení v kognici a mozkových funkcích, ale není jasné v jakém rozsahu je mozek schopný plasticity. Tento výzkum identifikoval rozporuplné výsledky o efektivitě různých rehabilitačních technik, a proto nemůže být vyřčen definitivní závěr ohledně efektu na kognici, náladu,

kvalitu života, únavu a na to, jak vnímají efekt sami pacienti. Nedostatek důkazů pro závěr v těchto studiích může být kvůli heterogenitě rehabilitačních prostředků a zároveň může být způsoben metodologickými slabinami malých vzorků, které charakterizují většinu výzkumů. Také to může být spojeno s výběrem výstupních měření používaných v těchto studiích, které nemusí být spolehlivé ke zjištění všech možných efektů. Pokud výstupní měření nejsou schopna odhalit změny, tak to nemusí znamenat, že sledované rehabilitační cvičení nemá efekt, ale může to znamenat, že bylo použito nedostatečně citlivé výstupní měření - tedy že nebyl zachycen možný pozitivní efekt a to může vést k nesprávným závěrům (Mitolo M. et al., 2015).

# 1. Teoretická část

## 1.2.Roztroušená skleróza, základní charakteristika onemocnění

### 1.2.1. Epidemiologie roztroušené sklerózy

Studie uvádějí, že v posledních letech roste prevalence RS, tedy počet nemocných na celkový počet obyvatel v dané oblasti. Je to dáno zejména zvýšenou incidencí, která velmi výrazně v posledních letech narůstá. Počet nově diagnostikovaných stoupá z několika důvodů. Jedním z hlavních důvodů je zlepšení diagnostiky v souvislosti s používáním dokonalejších vyšetřovacích metod a také v důsledku měnících se diagnostických kritérií. Dalším důvodem může být i zvýšená ostražitost kliniků k této nemoci a v neposlední řadě samozřejmě i zvýšený výskyt nemoci, zřejmě v důsledku změny vnějších faktorů, které mohou ovlivnit rozvoj onemocnění. Určitý vliv má i to, že se prodlužuje doba dožití pacientů s RS. Dochází k mnohanásobnému zkrácení doby, která uplyne od prvních příznaků ke stanovení diagnózy.

„Obecně byl vysledován trend nárůstu výskytu nemoci se stoupající zemskou šířkou. Častěji onemocní ženy, které tvoří 70% nemocných. Původně uváděný poměr 1 : 2 nemocných mužů k ženám se podle dostupných dat zvyšuje. Nárůst je pozorován ve skupině starších žen. Jejich podíl se mezi nemocnými s RS stále zvyšuje.“ (Havrdová E. et al., 2013)

### 1.2.2. Environmentální rizikové faktory roztroušené sklerózy

V literatuře jsou uváděny následující environmentální rizikové faktory:

- Infekce a virus Epsteina-Barrové (EBV) – infekce tímto virem probíhá většinou asymptomaticky v časném dětství. Pokud proběhne v dospívání či dospělosti je naopak velmi často symptomatická pod obrazem infekční mononukleózy.
- Vitamín D a zeměpisná šířka – jednoznačně prokázaným rizikovým faktorem pro rozvoj RS je nedostatek vitamínu D v prenatálním období a raném dětství. Pacienti v progresivní fázi nemoci mají významný pokles jeho hladiny a významný je i pokles jeho hladiny v průběhu relapsu oproti období remise. Celosvětově, ale hlavně v průmyslově vyspělých zemích, vedla změna životního stylu k celopopulačnímu poklesu hladiny vitaminu D a to až k jeho nedostatku. Celotělovou expozicí v letním období by po 20

minutách mohlo být vyrobeno v kůži dostatek vitamínu D. Kožní pigmentace, vyšší věk, užívání ochranných prostředků, ale i život v městských aglomeracích s vysokou zástavbou tuto produkci významně snižují.

- Kouření – je rizikovým faktorem jak z pohledu vzniku, tak pravděpodobně i tíže průběhu RS. Studie prokázaly i vliv kouření rodičů na rozvoj RS u jejich dětí. Riziko se zvyšuje s délkou expozice.
- Hormonální změny – RS se častěji vyskytuje u žen. U mužů obecně začíná později a má sklon k rychlejší progresi a těžším postižením. Estrogeny a progesteron jsou obecně považovány za ochranné faktory. Mají důležité postavení ve vývoji mozku a předpokládá se jejich neuroprotektivní účinek.
- Výživa – pozorováním byl zjištěn větší výskyt RS ve vnitrozemí, kde obyvatelé konzumovali větší množství mléčných tuků než obyvatelé na pobřeží, kteří konzumovali více ryb. Kromě zvýšeného přísunu vitamínu D je tedy doporučována dieta s nízkým obsahem nasycených a zvýšeným obsahem nenasycených mastných kyselin.
- Střevní mikroflóra a imunitní reaktivita – negativní účinky na střevní mikrobiotu mají xenobiotika. Ta jsou v potravě přítomna jako rezidua toxických látek a jsou přítomna i v řadě chemických substancí, které se do potravy dostávají s cílem zlepšit organoleptické vlastnosti. Jsou to nepřirozené látky, které v potravě člověka v minulosti nebyly přítomny.
- Hygienická hypotéza – snaží se vysvětlit fakt nárůstů incidence mezi obyvatelstvem s vyšším socioekonomickým postavením. (Havrdová E. et al., 2013)

### 1.2.3. Klinický obraz roztroušené sklerózy

Klinický obraz RS zahrnuje:

- **Poruchy čití** – poruchy kožní citlivosti a poruchy hluboké citlivosti. Poruchy taktilního čití jsou nejčastějším prvním příznakem onemocnění. Samostatnou kapitolou senzitivních obtíží je bolest. Bolestivé příznaky dělíme na epizodické a chronické.
- **Poruchy vizu** – optická neuritida se projevuje jako jednostranná ztráta vizu. Vyvíjí se několik hodin až dnů a je často provázena bolestí při pohybu očním bulbem. Klinickým projevem může být i zamlžení až ztráta vizu, výpadek v zorném poli a poruchy barevného vidění.
- **Poruchy motoriky** – poruchy pyramidové dráhy se projevují jako centrální paréza se zvýšením šlachových a okosticových reflexů, přítomností pyramidových iritačních jevů snížením síly a nárůstem spasticity. Poruchy motoriky jsou nejčastějším důvodem invalidity při RS. A po obavách

z poškození kognitivních funkcí jsou druhým nejobávanějším symptomem nemoci.

- **Poruchy funkce mozkového kmene** – zahrnují okohybné poruchy, neuralgii trigeminu, parézu lícního nervu, dysfagii a dysartrii.
- **Vestibulocerebelární poruchy** – mozečkové příznaky jsou časté a vždy se kombinují s postižením pyramidových, senzitivních nebo kmenových drah. Těžké projevy mozečkové dysfunkce jsou spojeny s horší prognózou onemocnění a dokonce i s respiračním selháním.
- **Mikční poruchy**. Výskyt mikčních potíží se uvádí u 35 – 97 % nemocných s RS. Obvykle korespondují s formou RS a stupněm neurologického deficitu.
- **Sexuální dysfunkce** – postihují obě pohlaví. Vzhledem k tomu, že se RS vyskytuje u pacientů převážně v produktivním věku, mají sexuální dysfunkce jednoznačně negativní vliv na život celého páru a mnohdy mohou také výrazně snižovat možnost početí.
- **Neuropsychologické (neuropsychiatrické)poruchy u roztroušené sklerózy a poruchy kognice**. Viz níže.
- **Únava** je jedním z nejčastějších symptomů, na který si pacienti stěžují. Trpí jí více než 2/3 pacientů. Může se objevit i o několik měsíců dříve než první příznak. Únavu je obtížné definovat, jedná se o velmi subjektivní symptom, který je nejčastěji popisován jako absolutní nedostatek energie, pocit vyčerpání bez odpovídající zátěže. U většiny pacientů únavu zhoršuje deprese, stres, horečka, a nebo i vysoká teplota okolí.
- **Paroxysmální projevy**, trvají sekundy, ale opakují se i několikrát za den. Patří sem paroxysmální bolest, paroxysmální dystonie, paroxysmální dysartrie a ataxie, paroxysmální diplopie, paroxysmální parestezie nebo svědění, Lhermitteův příznak, Uhthoffův fenomén, epileptické záchvaty.
- Vzácné příznaky

### 1.2.4. Neuropsychologické (neuropsychiatrické)poruchy u roztroušené sklerózy a poruchy kognice

Roztroušená skleróza je spojena s mnoha různými neuropsychiatrickými a kognitivními změnami. Pro přehlednost je můžeme je rozdělit do dvou kategorií, které se nevylučují, ale naopak velmi často se překrývají:

a) Související s poruchami emocí a chování
b) Související s narušením kognice.

Ad a) zahrnuje

1. Depresi, která je podle současných poznatků považována za nejčastější neuropsychiatrický syndrom. Celoživotní prevalence je zde 50% což je 3x více než u obecné populace. Příčinou může být reakce na vznik a rozvoj onemocnění. Zároveň však může být i důsledkem vlastního chorobného procesu a nebo může vzniknout na základě vedlejšího účinku farmakoterapie. Riziko depresivní morbidity pro příbuzné prvního stupně RS pacientů je podstatně nižší než pro příbuzné primárně depresivních pacientů. Tyto údaje tedy nenasvědčují genetické podmíněnosti deprese u RS. (Dušánková J. et al., 2006). Nejčastěji je podmíněna multifaktoriálně a také koreluje se sociálním stresem.
2. Bipolární afektivní poruchu.
3. Úzkostné poruchy, kterými trpí přibližně 36 % pacientů, výrazně více jsou v tomto počtu zastoupeny ženy. Úzkost je emoční stav, neurčitý, nepříjemný pocit, který vzniká při nereálném ohrožení jedince (Miňhová J. et al., 2018). Vyskytuje se často v komorbiditě s depresí. Jsou spojeny s větším množstvím somatických příznaků, vyšší mírou sociální dysfunkce a zvýšenou četností myšlenek na sebevraždu, než u běžné populace. Patří sem:

    - Generalizovaná úzkostná porucha
    - Panická porucha
    - Sociální fobie
    - Specifické fobie (belonefobie, algofobie, farmakofobie, hematofobie, iatrofobie). Fobie je neodůvodněný strach, který ale má svůj předmět. Vnucuje se proti vůli člověka a nedá se potlačit. (Miňhová J. et al., 2018).

4. Obsedantně – kompulzivní porucha.
5. Euforii, která patří mezi symptomy, u kterých se předpokládá přímá souvislost s demyelizací. Projevuje se opakovaným vyjadřováním přesvědčení pacientů, že je vše v pořádku, ačkoli okolnosti a zdravotní stav i sociální situace ukazují opak.
6. Pseudobulbární afekt, někdy také označován jako spastický či patologický pláč. V různých mírách tíže se objevuje u 10 % pacientů. Obecně je spojen s delším trváním nemoci, s chronicko-progresivním průběhem a středně těžkou či těžkou fyzickou disabilitou.
7. Psychózu, která je podle posledních studií u RS 2-3x častější než v běžné populaci (Dušánková J. et al., 2006).
8. Zhoršení kognitivních funkcí. Kognitivní deficit mívá nejčastěji charakter mírné kognitivní poruchy, v pokročilejších stádiích odpovídá častěji obrazu subkortikální demence. Postižena bývá zejména pozornost, rychlost zpracování informací a krátkodobá paměť. (Chmelařová D. et al., 2016).

M. Váchová a D. Horáková uvádějí následující varovné signály, kterých si může povšimnout ambulantní neurolog a následně doporučit neuropsychologické vyšetření k ověření stavu či tíže defektu. (Havrdová E. et al., 2013).

Varovné signály pro potenciální přítomnost kognitivní dysfunkce:

- Pacient má významné a podstatné změny MR mozku (zejména atrofie).
- Má problémy podat souvislé informace o svém zdravotním stavu.
- Zmeškává dohodnuté termíny nebo se často opožďuje.
- Pacient se jeví jako depresivní, ale neodpovídá na léčbu antidepresivy.
- Má problémy podílet se na rozhodnutí ohledně své léčby (nebo rozhoduje bezdůvodně).
- Pacient se nadměrně stará o vedlejší účinky léčby.
- Pacient má dlouhodobě přetrvávající nerealistická očekávání.
- Pacient přehnaně často volá či píše lékaři, do ordinace, do centra.
- Pacient začne být uzavřený, snadno znechucený, podrážděný.
- Jeho blízcí pozorují i trvalé změny v jeho chování.
- Má problémy se zaměstnáním (časté střídání, ztráta,..).
  (Havrdová E, et al., 2013)

### 1.2.5. Roztroušená skleróza u dětí a adolescentů

Dosud nebyly publikovány studie, které by se věnovaly kognitivnímu tréninku v dětském věku. Důvodem může být jednak to, že vývoj kognitivních funkcí je specifický a samozřejmě zásadně odlišný pro jednotlivá vývojová období a zároveň i to, že se dlouhá léta hovořilo o tom, že RS se týká pouze dospělé populace. Tento názor byl již dávno překonán a v současné době se již řada odborníků věnuje specifikaci v oblasti symptomů i léčby u dětí.

Z tohoto důvodu uvádíme pouze rizikové faktory spojené s dětským věkem a dále se věnujeme tématu rehabilitace kognitivních funkcí u dospělé populace.

Mezi rizikové faktory vzniku RS u dětí zařazujeme pubertu a působení pohlavních hormonů, obezitu, hladinu vitaminu D, kouření, expozice viry, složení stravy a také v určité míře genetické faktory (Taláb R. et al., 2019).

Po 11. roce věku mají dívky více relapsů v perimenstruačním období. Pozdější menarche může mít protektivní význam, časnější menarche je naopak spojeno se

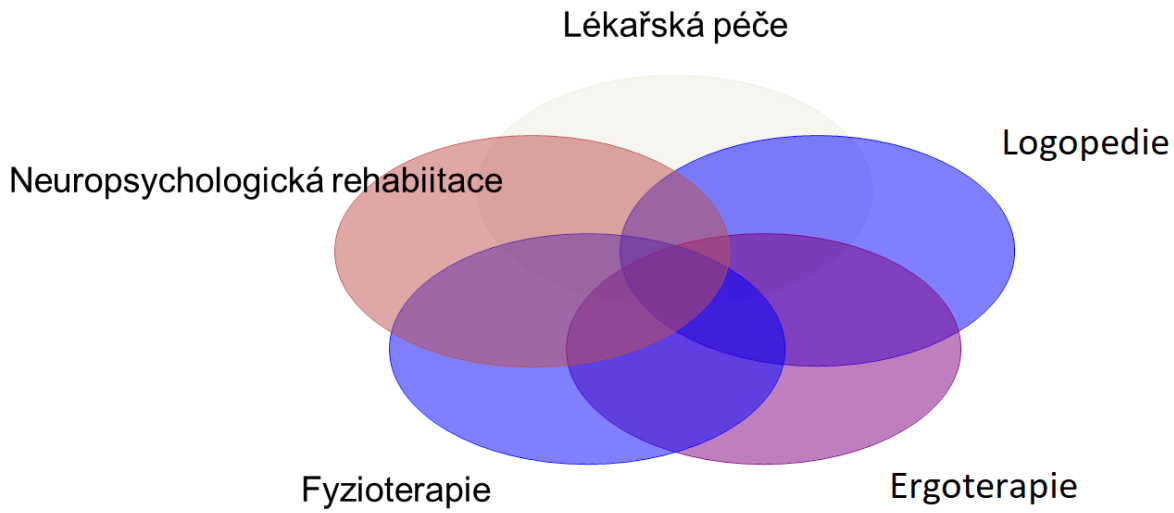
zvýšeným rizikem vývoje RS u žen. Význam puberty a hormonálních změn pro patofyziologii RS však není dosud objasněn. Obezita u dětí zvyšuje riziko dětské RS a obezita u adolescentů je spojována v dospělosti se zvýšeným rizikem RS.

- „Pokud je obezita asociována se snížením biologické dostupnosti vitaminu D se současným časným menarché, přispívají tyto oba nezávislé faktory k významně vyššímu riziku vzniku RS. Pasivní kuřáctví u dětí zvyšuje riziko vzniku RS dvojnásobně. Kouření před 15. rokem věku je spojeno s časnou progresí RS a také současně s vyšším výskytem primárně progresivní RS.“ (Havrdová E, et al., 2013) U dětí s roztroušenou sklerózou byl zkoumán také vztah expozice pasivního kouření s atakou RS a bylo zjištěno, že u dětí s RS byl více než 2krát vyšší výskyt pasivního kouření oproti dětem, jejichž rodiče byli nekuřáci. Toto riziko pro RS se zvyšovalo s dobou expozice 10 let a déle. (Taláb R. et al., 2019) V kazuistikách dětských pacientů je uváděna spíš psychiatrická péče a to v souvislosti s depresivitou a rizikem suicidálního chování.

### 1.3. Neuropsychologická péče o pacienty s RS

Psychologická a neuropsychologická péče o pacienty s RS by měla být součástí multidisciplinární péče, na které se dle aktuálního stavu a potřeby pacienta podílí lékař/ neurolog, psycholog/neuropsycholog/psychoterapeut, fyzioterapeut, ergoterapeut a logoped. (obrázek číslo 1)

Obrázek 1. - Multidisciplinární péče o pacienty s RS




Profesorka Havrdová poukazuje ve své předmluvě k publikaci „Současné trendy v rehabilitaci pacientů s roztroušenou sklerózou“ na fakt, že pacient s RS je velmi specifický. „Roztroušená skleróza je onemocnění, které probíhá ve vlnách a to s nepředvídatelným rozsahem a stupněm hybného postižení, jeho zlepšením po kortikoidní léčbě, ale často s deficity ve formě spasticity, bolesti a také zhoršení kondice. Pacient je v často velmi mladém věku konfrontován s faktem nevyléčitelné nemoci zánětlivého a autoagresivního charakteru, kterou lze sice moderními léky zpomalit, ale rozhodně ne vyléčit. Tato skutečnost často zasáhne nejen jeho, ale celou jeho rodinu, pracovní a sociální situaci jako těžká rána, ve které mu není nabídnuta zdravotnickým systémem v podstatě žádná pomoc. Jeho život se tímto faktem hroutí, ale nikdo s ním o tom většinou nemluví. Přitom smíření s nemocí a nastavení reálných očekávání, často změna životních priorit a rodinných a pracovních rolí, je nezbytným předpokladem adherence k farmakoterapii. Je také nezbytnou součástí spolupráce s lékařem i s fyzioterapeutem. Proto je i u RS dostupnost psychoterapeuta, znalého této nemoci, nutno vyžadovat.“( Havrdová E, et al., 2015)

Dá se říci, že neuropsychologická péče zahrnuje komplexně dva základní okruhy. Jeden se týká oblasti diagnostiky a druhý oblasti terapeutické péče, do které můžeme zahrnout jak péči psychoterapeutickou, tak oblast kognitivního tréninku.

V následujících odstavcích nejprve krátce zmíníme možnosti a způsoby psychoterapeutické péče a následně se v textu budeme podrobněji věnovat tématu diagnostiky a rehabilitace kognitivních funkcí.

### 1.3.1. Neuropsychologická rehabilitace

Rehabilitace kognitivních funkcí a neuropsychologická rehabilitace jsou pojmy, které se často používají jako synonyma. Jde o intervenci, při které pacient a jeho rodina spolupracují s odborníky na obnovení nebo kompenzaci kognitivních deficitů s cílem zlepšit pacientovu každodenní výkonnost.

Cílem neuropsychologické rehabilitace tedy je:

1. Rehabilitace kognitivních funkcí
2. Kompenzace poruch naučením nových strategií
3. Podpora duševního vyrovnávání se s deficity jako základ pro realistické plánování dalšího života.

To znamená, že terapeut i pacient by měli mít realistická očekávání a v situaci dosažení hranic kognitivního tréninku se věnovat i bodu 2 a 3.

Neuropsychologická rehabilitace tedy zahrnuje trénink kognitivních funkcí a nejen to, důležitou součástí by měla být i psychoterapie včetně rodinné psychoterapie.

Konkrétní postup by tedy měl být takový, že neuropsycholog provede detailní vyšetření a posoudí aktuální stav kognitivních funkcí. Na základě toho vytvoří plán kognitivního tréninku včetně toho, že stanoví, jak často a jak dlouho se má pacient věnovat jednotlivým cvičením. To je totiž velmi důležité a poslední studie ukazují, že možná i nejvýznamnější, pro co největší efekt tohoto cvičení. To tedy znamená, že je důležitý nejen cílený, ale zejména dostatečně dlouhý a četný trénink. Trénink by pak měl probíhat v domácím prostředí a psycholog může sledovat průběh na „dálku“ a s určitým časovým odstupem provést kontrolní vyšetření a posoudit dosavadní výsledky, případně modifikovat tréninkový plán.

## 1.4. Diagnostika kognitivních funkcí a charakter kognitivního deficitu u roztroušené sklerózy

### 1.4.1. Diagnostika kognitivních funkcí u pacientů s RS

Jedním ze základních předpokladů účinného kognitivního tréninku je přesné úvodní neuropsychologické vyšetření, které umožní následný trénink kognitivních funkcí přesně cílit na postižené domény. V následující části se tedy budeme věnovat možnostem a srovnáním výsledků, které nám poskytují zobrazovací techniky, a výsledků neuropsychologického vyšetření. V ideálním případě je součástí neuropsychologické diagnostiky i vyšetření na zjištění osobnostní struktury pacienta a jeho sociálního zázemí, což nám umožní lépe specifikovat rehabilitační proces a přístup k pacientovi.

### 1.4.2. Diagnostika kognitivního deficitu a zobrazovací metody

U zdravých jedinců plasticita reprezentuje základní vývojovou schopnost mozku, učení a paměti. V souvislosti s RS tento termín zahrnuje molekulární, synaptické buněčné události a dokonce reorganizaci mozkové kůry nebo vláken, které vedou k obnovení funkce po akutním nebo chronickém poškození. Jako velice slibná metoda pro hodnocení této teorie se jeví vyšetření magnetickou rezonancí (MR), pro zjištění plasticity mozku vyšetření funkční magnetickou rezonancí (fMRI) a zobrazování difuzních tenzorů (DTI) (Giacomini P. et al., 2008).

Použitím těchto pokročilých metod MRI techniky bylo nedáváno prokázáno, že plasticita a funkčně relevantní dlouhodobé reorganizační procesy jsou zachovány i ve většině pokročilých stadiích onemocnění a že tyto jevy jsou funkčně důležité pro udržení motorických a kognitivních funkcí (Prosperini L. et al., 2015).

Všechny tyto nálezy podporují hypotézu, že neuroplasticita může být posílena rehabilitací (Prosperini L.et al, 2015). Z tohoto pohledu může pokročilá MRI vyplnit naše mezery ve znalostech, které vznikají mezi pozorovatelným klinickým zlepšením a nervovými mechanizmy, které jsou základem pro zlepšení funkce po rehabilitaci. Poskytuje mocný nástroj pro vyšetření funkčních a strukturálních změn v mozku souvisejících s obnovovanou funkcí (Parisi L., et al., 2014). Celkově byla popsána 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 procent) pacientů je postižena mírně až středně. Je nutné zdůraznit, že jako skupina vykazují pacienti s RS relativně malý pokles při standardním měření inteligence a celková demence je u RS vzácná. Kognitivní deficit u RS bývá častěji fokální

než generalizovaný. (Havrdová E. et al., 2015) Studie rovněž prokazují, že neméně významný vliv jako má rehabilitace kognitivních funkcí má vliv i rehabilitace motorická. Proto se objevily i pokusy vytvořit systematický přehled založený na výsledcích MRI, které prokazují, že motorická a kognitivní rehabilitace může ovlivnit funkční a strukturální plasticitu mozku u pacientů s RS (Prosperini L., 2015).

Jako klíčovou zobrazovací metodou využívanou při hodnocení korelátu neuropsychologických změn u RS můžeme tedy označit magnetickou rezonanci (MR). Její nespornou výhodou je snadná dostupnost vyšetření, vysoká senzitivita, možnost opakování vyšetření bez rizika pro pacienta, a tím i možnost použití v longitudinálním sledování (Vaněčková M. et al., 2010). „Vyšetření pomocí konvenční MR má ale svá omezení, a to především možnost hodnocení pouze demyelinizačních změn, zatímco ty lidským okem nerozlišitelné, neboli takzvaná normálně vypadající mozková tkáň (Normal Apparent Brain Tissue, NABT), zůstávají opomíjeny. Krom konvenčních technik MR běžně používaných k diagnostice a monitorování průběhu choroby se uplatňují i techniky nekonvenční, např. magnetizační transfer, funkční magnetická rezonance, spektroskopie či zobrazení tenzorů difuze. Většina těchto metod je zatím využívána pouze experimentálně a jejich přínos je předmětem intenzivního výzkumu.“ (Keřkovský M. et al., 2012)

### 1.4.3. Neuropsychologická diagnostika

Nejúčinnějším způsoben zjištění úrovně kognitivních funkcí u pacientů s RS zůstává však neuropsychologická diagnostika. „Měření kognitivních schopností u pacientů s RS vyžaduje však vysoce odborné zkušenosti, protože nahromadění přítomných tělesných a kognitivních příznaků může ovlivnit výkonnost v kognitivních testech (např. poškození zraku nebo jiných smyslů) a mělo by být proto prováděno zkušeným klinickým psychologem nebo neuropsychologem.

V průběhu uplynulých let bylo vyvinuto velké množství neuropsychologických škál úzce zaměřených na jednotlivé aspekty kognice a také na přítomnost deprese.

V běžném ambulantní styku neurologa s pacientem není možné praktikovat kompletní neuropsychologické vyšetření, a sice kvůli jeho časové a odborné náročnosti. To vedlo k vytvoření několika krátkých, na provedení nenáročných baterií testů zaměřujících se na oblasti kognice nejčastěji postižené u pacientů s RS.“ (Chmelarova D. et al, 2014) Pro klinické a výzkumné účely jsou široce využívány především dvě sady kognitivních testů, přičemž obě mají dobré psychometrické vlastnosti a jsou sestaveny tak, aby dobře odolávaly zkreslení

ostatními příznaky RS. Jde o testy BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests) a MACFIMS (Minimal Assessment of Cognitive Function In Multiple Sclerosis), které jsou velmi spolehlivé a snadno reprodukovatelné. (Benedikt B. et al., 2005)

Tyto baterie tedy nemohou nahradit komplexní neuropsychologické vyšetření, ale mohou významně napomoci včasnému záchytu pacientů s kognitivním deficitem.

„Cílem podrobného neuropsychologického vyšetření je komplexní vyšetření kognitivních funkcí: pozornosti, paměti, schopnosti učení, vizuoprostorových schopností, inteligence osobnosti. Vhodné je i psychosociální hodnocení kvality života. Neexistuje jednotná baterie, která by se k testování užívala. V roce 2009 v české republice Preiss et al uvádějí možný návrh typizovaného neuropsychologického vyšetření (tab. 1) (Preiss M., 2006). Zároveň však autor upozorňuje, že tento návrh by neměl být chápán jako dogma a že v rámci diagnostiky je důležitější, aby vyšetření prováděl vyškolený neuropsycholog než to, které z konkrétních testových metod využije. Doporučuje postupovat od frontálních exekutivních funkcí, přes mnestické temporální schopnosti k parietálním funkcím a k okcipitálnímu skriningu.“(Chmelarova D.et al, 2014)

Obrázek 2. - Možnosti vyšetření kognitivních funkcí u pacientů s RS .

| Intelekt | WAIS-R, WAIS-III, Raven |
|---|---|
| Mnestické schopnosti | • WMS-R, WMS-III,<br>• anterográdní vybavení: RAVLT, ROFT<br>• rozpoznávání: RMT, zkoušky retrográdní identifikace osobností a veřejných událostí (nestandardizované) |
| Verbální schopnosti | verbální fluence |
| Exekuce | B-H test, WCST,TKO |
| Znakově-prosto-rové schopnosti, pozornost | TMT, VOSP, kostky, skládačky, ROFT, číselný čtverec, Bourdo-nova zkouška pozornosti |
| Osobnost | EPQ/R, BDI,SCL-90, MSQOL |

(Preiss M. et al., 2006)

Korelace mezi nálezem na MR a funkčním deficitem zjištěným prostřednictvím neuropsychologického vyšetření není dosud jednoznačně potvrzena a je předmětem studia.

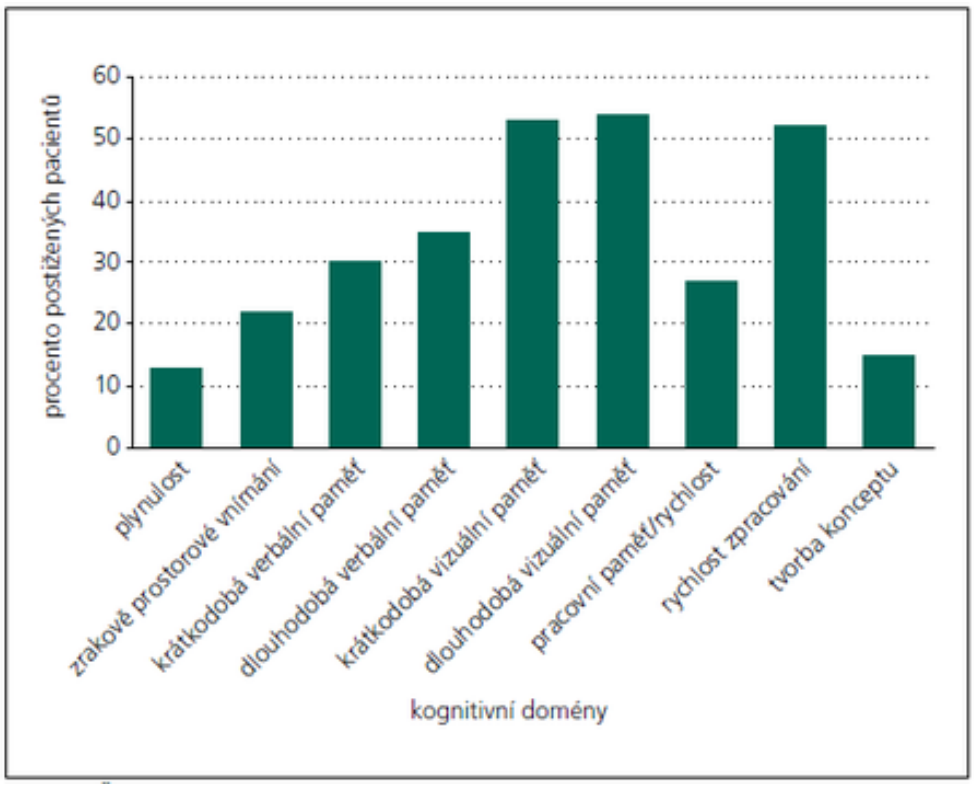
### 1.4.4. Charakter kognitivního deficitu u RS

Jak již bylo v úvodu řečeno, kognitivní deficit má nejčastěji charakter mírné až středně těžké poruchy.

„Kognitivní deficit u RS se nejčastěji projevuje zpomalením rychlosti zpracování informací a zhoršením schopnosti vizuálního učení. V průběhu několika dalších let klesá u pacientů s RS rychleji výkonnost v testech rychlosti než v ostatních kognitivních úlohách (Langdon D. et al., 2011). Nejlépe prozkoumanou doménou je paměť. Nejvíce se projevuje deficit verbální i neverbální pracovní paměti, která je ve vztahu ke strukturám frontálního laloku (jež se podílí především na exekutivních funkcích). Signifikantně zhoršená bývá pak především výbavnost (recall), a to hlavně výbavnost bez pomocného podnětu.

Dále je často narušena komplexní pozornost a exekutivní funkce. Hlavní problém je ulpívání, které znesnadňuje vystřídat v potřebné chvíli základní princip, pravidlo či myšlenku, a to i přes negativní zpětnou vazbu. To komplikuje většinu činností potřebných v pracovním zařazení.“ (Chmelarova D. et al, 2014) Četnost poškození kognitivních oblastí u 291 pacientů s roztroušenou sklerózou znázorňuje obrázek číslo 3.

Obrázek 3. - Četnost poškození kognitivních oblastí u 291 pacientů s roztroušenou sklerózou.




(Chmelařová D. et al., 2014)

Není rozdíl mezi tím o jaký typ RS jde nebo jak dlouho nemoc trvá. Studie Šteckové a kol. sleduje kognitivní deficit u pacientů s různým typem RS, a to konkrétně srovnává charakter kognitivního deficitu u klinicky izolovaného syndromu a u remitentně-relabující formy RS. A zároveň posuzují vliv délky trvání onemocnění. Dochází k závěru, že délka onemocnění významně nesouvisí s mírou závažnosti kognitivních poruch ani tíží depresivní symptomatiky. Kognitivní deficity u klinicky izolovaného syndromu RS jsou podobné těm, které byly zjištěny v pozdějších stádiích onemocnění RS remitentně-relabující formy. Procentuální zobrazení míry úspěšnosti dosažené v neuropsychologických testech u sledovaných skupin je znázorněno na obrázku číslo 4. (Štecková T. Et al., 2010)

Obrázek 4. - Procentuální zobrazení míry úspěšnosti dosažené v neuropsychologických testech.

Tab. 1. Procentuální zobrazení míry úspěšnosti dosažené v neuropsychologických testech.

| | | WCST | TOL | | | | | CWT | | | Tactile | | TMT | | JLO | BVMT-R | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | pers. chyby | poč. pohybů | správnost | iniciač. č. | exek. č. | celk. č. | čtení | barvy | interf. čt. 1 | interf.čt. 2 | pravá ruka | levá ruka | A | B | | 1 | 2 | 3 | total rec. | delayed rec. |
| CIS | nadprůměr | 6 | 29 | 41 | 24 | 24 | 18 | 18 | 24 | 24 | 18 | 0 | 0 | 12 | 35 | 59 | 24 | 18 | 6 | 18 | 12 |
| průměr | | 18 | 41 | 41 | 65 | 47 | 53 | 35 | 41 | 41 | 18 | 82 | 76 | 53 | 24 | 35 | 29 | 47 | 71 | 47 | 71 |
| poškození | | 76 | 29 | 18 | 12 | 29 | 29 | 47 | 35 | 35 | 65 | 18 | 24 | 35 | 41 | 6 | 47 | 35 | 24 | 35 | 18 |
| RS 5 let | nadprůměr | 13 | 60 | 67 | 33 | 33 | 13 | 7 | 13 | 33 | 20 | 0 | 0 | 7 | 40 | 47 | 13 | 13 | 70 | 13 | 13 |
| průměr | | 33 | 20 | 13 | 67 | 47 | 6 | 73 | 53 | 47 | 40 | 73 | 67 | 60 | 33 | 33 | 47 | 60 | 60 | 60 | 47 |
| poškození | | 53 | 20 | 20 | 0 | 20 | 27 | 20 | 33 | 20 | 40 | 27 | 33 | 33 | 27 | 20 | 40 | 27 | 33 | 27 | 40 |
| RS 10 let | nadprůměr | 0 | 11 | 33 | 44 | 11 | 11 | 11 | 22 | 22 | 22 | 0 | 0 | 0 | 11 | 33 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| průměr | | 44 | 78 | 56 | 56 | 78 | 56 | 33 | 33 | 33 | 56 | 78 | 78 | 11 | 33 | 0 | 56 | 78 | 78 | 67 | 89 |
| poškození | | 56 | 11 | 11 | 0 | 11 | 33 | 56 | 44 | 44 | 22 | 22 | 22 | 89 | 56 | 67 | 33 | 11 | 11 | 22 | 0 |

WCST: Wisconsin Card Sorting Test, TOL: Tower of London, CWT: Stroopův Color-Word Test, BDI 2: Beckova subjektivní stupnice deprese, TMT: Trail Making Test, JLO: Judgment of Line Orientation, Tactille form perc.: Test taktilního čití, FAS: Test verbální fluence, BVMT-R: Test zrakového učení a paměti, PASAT: Auditivní sčítací test

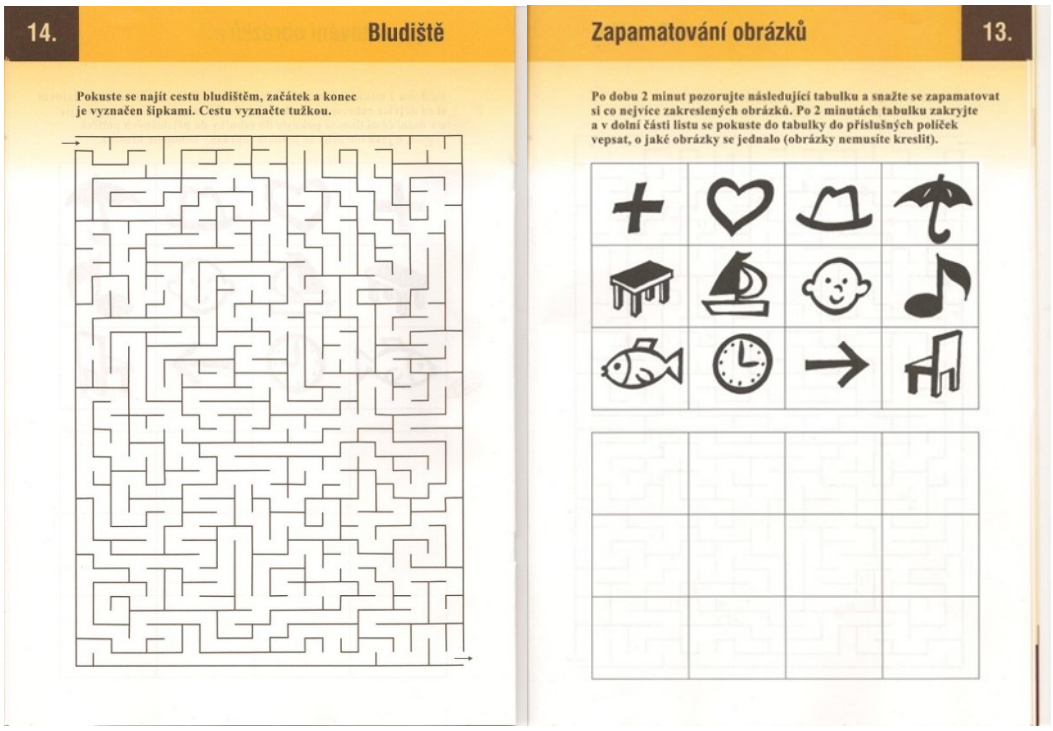
(Štecková T. Et al., 2010)

## 1.5. Rehabilitace kognitivních poruch

### 1.5.1. Rehabilitace kognitivních poruch metodou tužka-papír

V počátcích neuropsychologické rehabilitace kognitivních funkcí se užívala metoda „tužka-papír“. To znamená, že pacientovi byly předkládány obrázky či úkoly, které doplňoval na papír nebo z papíru četl (obrázek číslo 4. a 5.) Mezi takové úkoly patřilo například čtení textu a následně odpovídání na otázky, které se k textu vztahovaly, zapamatování si seznamu slov a jeho bezprostřední a oddálené vybavení, zapamatování si příběhů, obrázků a případně jejich uložení v mřížce či tabulce, hledání synonym k napsaným slovům, počítání, číselná pyramida, zapamatování nákupního seznamu a podobně.

Obrázek 5. - Ukázka úkolů „tužka, papír“(bludiště, paměťová tabulka).




(Holmerová I.et al., 2007)

Obrázek 6. - Ukázka úkolů „tužka, papír“ (rozpoznávání tváří/ objektů).

(Holmerová I. et al., 2007)

### 1.5.2. Rehabilitace kognitivních funkcí pomocí PC

Neuropsychologický trénink se v moderní neurorehabilitaci provádí většinou pomocí počítačových programů. I když v klinických studiích dosud nebylo prokázáno jednoznačné zvýhodnění oproti metodě tužka-papír, přesto má počítačový trénink řadu výhod:

1. Pacient může ovlivnit časový průběh
2. Stupeň obtížnosti se dá lehce měnit
3. Program se může dle potřeby několikrát opakovat
4. Pacient obdrží zpětnou informaci (feedback) o svých schopnostech
5. Pacienti jej dobře akceptují
6. Umožňuje pokračování terapie v domácím prostředí.

Důležité je, aby měl pacient během tréninku psychologickou podporu, protože je nutné podpořit psychické zpracování deficitů a vyvinout nové terapeutické strategie. (Lippertová M. et al., 2005)

„V posledních 10 letech se stále více rozšiřuje rehabilitace pomocí počítačových programů. Jejich největší výhodou je flexibilita využití pro různé věkové skupiny

a skupiny pacientů s různou diagnózou či mírou defektu kognice. V České republice se PC programy začaly nejprve používat u seniorů a dále například u pacientů s unipolární depresivní poruchou, jak ve své studii uvádí Preiss (Preiss M. et a., 2010). Autor ve studii shrnuje výhody a nevýhody programu Cognifit, které však mají širší platnost i pro ostatní počítačové programy. Jedná se zejména o snížení nákladů. Konkrétně jsou nižší časové náklady na terapeuta, odpadají cestovní náklady pro pacienta a podobně. Velkým přínosem jsou pro osoby žijící v regionech s obtížně dosažitelnou přímou péčí nebo právě pro pacienty s RS, kteří mají potíže s mobilitou. Programy mají spíše hravou formu než dril.

Do roku 2008 bylo provedeno jen málo studií zaměřených na léčbu kognitivních poruch. Ačkoli některé studie odhalily výhody kognitivní rehabilitace pro lidi s RS, další šetření neukázala žádné zlepšení. Ve srovnávací studii založené na důkazech dostupných dat o použití kognitivní rehabilitace pro pacienty s RS, O'Brian a spolupracovníci došli k závěru, že ačkoliv tento výzkum je stále ještě v plenkách, je zde už několik dobře provedených studií, které mohou poskytnout základ, z něhož se má v této oblasti vycházet (O Brein A. et al., 2007) [14].

Závěry z těchto studií však byly omezeny metodologickými problémy, jako jsou počáteční rozdíly mezi skupinami, užití spíš kvalitativního než kvantitativního výzkumu, který byl vytvořen, a nutnost spoléhat se na případové studie. Vyvstala tedy potřeba metodologicky důkladného výzkumu ideálně placebo kontrolovanou, randomizovanou studií (Chiaravalloti N. et al., 2008).

Studie posledních let se pak zaměřují na faktory, které by mohly podpořit efekt kognitivního tréninku.

Studie italských autorů probíhající v letech 2008–2010 hodnotila změny v mozku u pacientů se stabilizovanou relaps remitující formou roztroušené sklerózy (RRRS) poté, co se podrobili kognitivnímu tréninku s užitím počítače. V hodnocení byly použity neuropsychologické metody a zobrazení strukturální i funkční MR. Pacienti byli rozděleni náhodně do tréninkové skupiny podstupující terapii (n = 10) zaměřenou na pozornost, exekutivní funkce a zpracování informací do skupiny kontrolní (n = 10). U všech pacientů bylo provedeno neuropsychologické vyšetření a vyšetření MR, a to na začátku studie a následně po 12 týdnech. Na MR vyšetření byly hodnoceny změny objemu šedé hmoty (GM) v trojdimenzionálním T1 váženém obraze a změny v architektuře normálně vypadající bílé hmoty (NAWM) v obraze difuzí váženém. Při vyšetření funkční MR byly pomocí lineárních modelů hodnoceny změny ve funkční aktivitě, a to během Stroopova testu a v klidu.

Pacienti v tréninkové skupině se zlepšili nejen v testech pozornosti, ale i v rychlosti zpracování informací i výkonových funkcích ve srovnání se stavem na začátku terapie. Při zobrazovacích vyšetřeních nebyly nalezeny žádné strukturální

modifikace šedé hmoty ani architektury NAWM v obou vyšetřovaných skupinách. Funkční MR však ukázala v průběhu Stroopova testu modifikaci aktivity v oblasti kůry zadního cingula a dorzolaterálního prefrontálního kortexu a dále modifikaci aktivity předního cingula, levé dorzolaterální PFC a pravého dolního parietálního laloku v klidu v tréninkové skupině, na rozdíl od skupiny kontrolní. Závěr tedy je, že rehabilitace zaměřená na pozornost, zpracování informací a výkonové funkce u pacientů s RRRS může mít efekt díky zvýrazněnému zapojování neurologických sítí mozku pomáhajících v trénovaných funkcích (Stuifbergen A. et al., 2011).

Studie finských autorů zahrnuje 98 pacientů s RRRS, kteří prošli rehabilitačním tréninkem kognitivních funkcí, který byl prováděn na počítači jednou týdně v 60min sezeních během 14 týdnů. Byly sledovány tři oblasti. Za prvé faktory spojené s pacientem (objektivní a subjektivní kognitivní výkon, únava, nálada, demografické faktory). Za druhé byly sledovány faktory spojené s nemocí (trvání a aktuální stav) a za třetí faktory spojené s nácvikem KF (konkrétně množství počítačových cvičení zaměřených na pozornost a domácích úkolů, terapeutovo hodnocení, terapeut). Výsledky ukázaly, že faktory spojené s pacientem mohou ovlivnit výsledek neuropsychologického tréninku KF na rozdíl od faktorů spojených s nemocí a s nácvikem. Zároveň bylo zjištěno, že pacienti mužského pohlaví a se závažnějšími deficity pozornosti profitovali z tréninku více.

Cílem další studie těchto autorů bylo vyhodnotit, zda krátkodobá neuropsychologická a kognitivní rehabilitace přináší pacientům dlouhodobý benefit, a zhodnotit její efekt s devítiměsíčním odstupem. Celkem 102 pacientů bylo náhodně rozděleno do tréninkové a kontrolní skupiny. Kognitivní deficit, únava, nálada, vliv nemoci a kvalita života byly hodnoceny pomocí sebeposuzovacích škál na začátku a následně po šesti měsících a po devíti měsících – to je rok od počátku nácviku. Závěry potvrzují pozitivní efekt rehabilitace kognitivních funkcí na vnímané kognitivní poruchy, a to nejméně po dobu jednoho roku od započetí tréninku. Současně došlo v tréninkové skupině ke snížení depresivity a únavového syndromu při kontrole po šesti a devíti měsících od počátku studie. Na rozdíl od kontrolní skupiny, v které k takovému efektu nedošlo (Rosti-Otajarvi E. et al, 2013). Nevýhodou této studie však je, že byly použity jen subjektivní hodnotící testy a ne objektivní neuropsychologická baterie. Lze tedy jednoznačně říci, že došlo ke zlepšení kvality života pacientů, nelze však objektivně popsat míru zlepšení.

V studiích během posledních let bylo zjištěno, že pozitivní výsledky neuropsychologické rehabilitace byly udrženy, a to v rámci krátkodobých sledování. Konkrétně v době11 týdnů až pět měsíců po začátku intervence.(Stuifberegn A. et al, 2012; Bandiok K. et al., 2005; Chiaravalloti N. et al., 2005) a zároveň i v rámci dlouhodobějších sledování (šest měsíců až jeden

rok) (Jonsson A.et al., 1993;Fink F. et al., 2010). V dalších studiích ovšem žádné pozitivní výsledky nebyly pozorovány ani ihned po intervenci a ani po krátkodobém (16 týdnů) nebo dlouhodobém (osm měsíců) odstupu (Solari A. et al., 2004; Lincoln N. et al., 2002). Do jaké míry se pozitivní výsledky rehabilitace, obzvláště s ohledem na funkční výsledky, udrží po ukončení intervence, nebylo dosud tedy zcela jednoznačně prozkoumáno.

V České republice nebyla před vznikem naší studie realizována žádná studie, která by se zabývala rehabilitací kognitivních funkcí u pacientů s RS, ale problematice kognitivního tréninku se mnoho let věnuje docent Preiss – ten uvádí přehled tří metaanalýz zaměřených na krátkodobý subjektivní a objektivní dopad trénování paměti u seniorů. Efekt je dle jeho závěrů ve výkonových zkouškách po trénování paměti vyšší než subjektivní změny vnímání paměti (Preiss M. et al., 2010). Rehabilitace kognitivních funkcí pomocí počítačového programu Cognifit je popsána u skupiny pacientů s unipolární depresivní poruchou v remisi (Čermáková R. et al., 2010). Další velká skupina, pro kterou je kognitivní trénink přínosný, jsou senioři. U této skupiny se jeví jako přínosná pro zlepšení kvality života kombinace kognitivního tréninku a tělesného cvičení (Waidingerova I.et al., 2010).

V České republice dosud nebyla u pacientů s RS rehabilitace kognitivních funkcí pomocí počítače standardně užívána. Na Neurologické klinice v Plzni proběhl za podpory nadačního fondu Impuls, výzkum věnující se efektivitě této rehabilitace za pomoci programu Happy Neuron Brain Jogging. V současnosti o tento program a následnou spolupráci projevila zájem i další pracoviště.“ (Chmelarova D. et al., 2014)

### 1.5.3. Software pro rehabilitaci kognitivních funkcí

Jeden z prvních softwarových programů pro rehabilitaci KF je Train the Brain. Byl navržen na zakázku farmaceutické firmy Faritalia Carlo Erba (produkující lék Sermion) italským neurologem , profesorem S.Giaquintem. Program se zaměřuje na trénink pozornosti (reakční jednoduchý výběrový čas), které se věnují první tři úlohy a paměti (frekvence, sekvence, prostor, jména a tváře), kterou procvičují zbývající čtyři úkoly. Byl použit i v českých studiích a to u pacientů s kraniocereberálními traumaty, cévními mozkovými příhodami a dalšími mozkovými lézemi a také v rámci dlouhodobé preventivní stimulace starších jedinců na oddělení LDN a ambulanci gerontopsychologa (Kulišťák P., 2002). U depresivních pacientů jej používal Preiss (Preiss M. et al., 1998)

V současné době nejpokrokovější metody rehabilitace KF využívají nejrůznější softwarové metody a sofistikované programové vybavení. Mezi nejčastěji používané nástroje pro rehabilitaci kognitivních funkcí patří následující software: viz obrázek číslo 7.

Obrázek 7. - Porovnání studií využívajících kognitivně rehabilitační programy.

| Studie | Projekt | Metody výcviku | Vzorek | Výsledky |
|---|---|---|---|---|
| Plohmann et al, 1994 (Švýcarsko) | kvazi-experimentální 2skupinový návrh | nespecifikovaný; 16 sezení, 45 až 60 min 4× týdně, po dobu 4 týdnů | n = 10 | hlášeny nedostatečně průkazné výsledky |
| Mendozzi et al, 1998 (Itálie) | kvazi-experimentální 3skupinový návrh | RehaCom; 15 sezení, 45 min, 2× týdně po dobu průměrně 8 týdnů | 3 skupiny po n = 20: specifická tréninková skupina, nespecifická tréninková skupina, kontrolní skupina | specifická i nespecifická tréninková skupina zlepšila paměťový skór v porovnání s kontrolní skupinou |
| Plohmann et al, 1998 (Švýcarsko) | kvazi-experimentální 1skupinový návrh | AIXTENT, 2 druhy deficitu – specifická cvičení, z nichž každé se skládá z dvanácti 40min cvičení po dobu 3 týdnů | n = 22 | signifikantní zlepšení v trénovaných oblastech pozornosti |
| Birnboim a Miller, 2004 (Izrael) | preexperimentální 1skupinový návrh | komerční softwarové počítačové hry, 1 hod týdně po dobu 6 měsíců | n = 10 | mezi předběžným a závěrečným testem bylo pozorováno značné zlepšení pozornosti, paměti a exekutivních funkcí |
| Solari et al, 2004 (Itálie) | náhodně řízený pokus | RehaCom; individuální sezení s psychologem v léčebném zařízení, dvě 45min sezení týdně po dobu 8 týdnů | tréninková skupina (n = 40), kontrolní skupina (n = 37) | žádné statisticky významné rozdíly nebyly zjištěny mezi tréninkovou a kontrolní skupinou |
| Tesar et al, 2005 (Rakousko) | náhodně řízený pokus | RehaCom; 12 hodinových sezení po dobu 4 týdnů | tréninková skupina (n = 10), kontrolní skupina (n = 9) | tréninková skupina vykazovala významné zlepšení u prostorově-konstrukčních schopností a exekutivních funkcí |
| Hildebrandt et al, 2007 (Německo) | náhodně řízený pokus | VILAT-G 1.0; domácí 30min počítačové cvičení, nejméně 5 dní v týdnu po dobu 6 týdnů | tréninková skupina (n = 17), kontrolní skupina (n = 25) | tréninková skupina prokázala zlepšení výkonu verbálního učení, dlouhodobé a pracovní paměti |
| Vogt et al, 2009 (Švýcarsko) | kvazi-experimentální 3skupinový návrh srovnávající různou intenzitu cvičení ku kontrole | BrainStim; domácí vysoce intenzivní cvičení: 4×45min sezení týdně po dobu 4 týdnů Distributed: 2×45min sezení týdně po dobu 8 týdnů | vysoce intenzivní skupina (n = 15), distribuovaná skupina (n = 15), kontrolní skupina (n = 15) | výsledky cvičení byly nezávislé na aplikovaném množství, významné zlepšení bylo zjištěno u únavy, pracovní paměti a psychicky rychlostního výkon u obou tréninkových skupin |
| Mattioli et al, 2010 (Itálie) | kvazi-experimentální 2skupinový návrh | RehaCom; 3× individuální hodinová cvičení týdně po dobu 3 po sobě jdoucích měsíců | tréninková skupina (n = 10), kontrolní skupina (n = 10) | u tréninkové skupiny bylo pozorováno významné zlepšení v oblasti exekutivních funkcí, zpracování informací a testů pozornosti |
| Shatil et al, 2010 (Izrael) | kvazi-experimentální 2skupinový návrh | Cogni-Fit Osobní trenér, domácí cvičení, 3× týdně po dobu 12 týdnů | tréninková skupina (n = 59), kontrolní skupina (n = 48) | tréninková skupina vykazovala významné zlepšení ve srovnání s kontrolní skupinou u běžné paměti, vizuálně pracovní paměti a verbální pracovní paměti |

(Chmelařová D. et al., 2014)

**RehaCom**

Computer – Aided Cognitive Rehabilitation vznikl ve společnosti HASOMED GmbH. Tento rehabilitační software je používán v mnoha studiích(Bandion K. et

al., 2005; Solari A. et al., 2004; Mattioli F. et al., 2010). K největším výhodám tohoto programu náleží možnost autoevaluace pacientů a existence různých tréninkových modulů:

- trénování pozornosti – reakce na zvuk nebo chování, vizuálně prostorová pozornost ve 2D i 3D;
- trénování paměti – trénink topologické a fyziognomické paměti;
- trénink exekutivních funkcí – nakupování, plánování dne, logické myšlení;
- trénování zorného pole – trénink vizuálně motorické koordinace;
- trénování pozornosti, soustředění, vigilance, učení, zrakově- pohybové koordinace, rychlosti, přesnosti zpracování informace, zrakově-konstrukční dovednosti, plánování a řešení problémů. (Kulišťák P., 2002)

Dle tabulky č. 7 patří tento program mezi jeden z nejčastěji užívaných rehabilitačních programů v rámci vědeckých studií. Jeho nevýhodou pro využití v naší studii je, že není v české verzi.

**BrainStim**

Program se skládá ze tří částí: navigace na mapě, hledání párů (hra typu pexeso) a zapamatování čísel (poslech a následná reprodukce čísel). (Vogt A.et al.,2009)

**Happy Neuron**

Francouzský program pro trénink KF, který je určen nejen odborníkům, ale především laické veřejnosti, byl v roce 2010 vydán v české mutaci. Originální verze byla vytvořena francouzským týmem neurologů a psychologů v čele s Dr. Bernardem Croisilem, zakladatelem společnosti Scientific Brain Training. Jeho účinnost byla ověřena především ve studiích, které vznikly ve Francii nebo ve francouzsky mluvících zemích ( Vianin P. 2009; Croisile B. Et al., 2008; Bender R.et al., 2007; Foare et al., 2007). Tento program obsahuje 20 her k procvičení pěti hlavních kognitivních funkcí: paměti, pozornosti, jazyka, logického myšlení a vizuálněprostorové orientace. (Dunnig T., 2007).

V České republice byl tento program využit ve studii Maňasové u pacientů po cévní mozkové příhodě a po traumatickém poškození mozku. Studie se zúčastnilo 44 pacientů (28 mužů a 16 žen). Trénink probíhal v domácím prostředí a v rámci tréninku měli účastníci odehrát 400 her se zaměřením na pozornost a paměť, což odpovídalo přibližně rozsahu 24 hodin. Výsledky studie ukazují, že experimentální skupina dosáhla signifikantně vyššího zlepšení u pěti ze třinácti

sledovaných testových subskórů a u dvou subjektivních dotazníků (Maňasová K. 2014).

Dalšími používanými programy jsou:

- Posit Science – www.positscience.com,
- MybrainTrainer – http://www.mytrainbrainer.com,
- Brain Age 2 – www.brainage.com,
- Fitbrains.com – www.fitbrains.com,
- Lumosity.com – www.lumosity.com,
- Brain Fitness – www.sharpbrains.com,
- Intelligym – www.intelligym.com,

**Happy Neuron Brain Jogging,** který bude podrobněji popsán v následující kapitole, jsme vybrali nejen pro jeho zajímavé tréninkové možnosti a uživatelsky příjemné prostředí, ale nespornou výhodou je i to, že je v české verzi a je finančně dostupný pro širokou veřejnost.

### 1.5.4. Psychoterapeutická péče

Nedílnou součástí neuropsychologické péče o pacienta s RS je také psychoterapeutická péče. Za posledních dvacet let se léčba roztroušené sklerózy významně změnila a to nejen v rámci farmakoterapie, ale také multidisciplinárním přístupem a přijetím faktu, že vztah mezi psychikou a fyzickým onemocněním byl v západní medicíně mnoho let zanedbáván a podceňován. V současné době je již řada vědeckých důkazů o propojenosti těchto, dlouhá léta, uměle oddělovaných systémů a jejich znovusjednocení může pacientovi s RS významně pomoci.

U pacientů s RS se psychoterapie uplatňuje po celou dobu onemocnění. Na začátků při sdělení diagnosy může pomoci s přijetím faktu chronického onemocnění a vyrovnáním se se změněnou životní situací. V průběhu onemocnění pak pozitivně ovlivňuje a snižuje depresivitu a úzkostnost. Může být také velmi cenným pomocníkem při odhalování suicidálních tendencí. Riziko sebevraždy (suicida) je u RS 7,5 krát vyšší než u obecné populace. (Havrdová E. et al., 2015) .

Psychoterapie dává pacientovi nejen prostor pro sdílení emocí, naslouchání a provázení, ale směřuje jej i k větší aktivitě a přijmutí zodpovědnosti za to, jaký život budou v dané situaci vést. Klade tedy na pacienta nároky ve smyslu jeho vlastní aktivity, motivace a zodpovědnosti za vlastní jednání, životní styl a prevenci vlastního zdraví a to jak fyzického tak i psychického. Psychoterapeut tedy nedává konkrétní rady, ale provází pacienta jeho cestou a pomáhá mu v procesu jeho rozhodování.

Psychoterapie je důležitá nejen na počátku onemocnění, ale v průběhu celé léčby. Obecně by se procesu sdělování diagnózy měla věnovat větší pozornost. Otevřeně a zároveň citlivě sdělená informace o diagnóze a také o prognóze vede k lepšímu vyrovnání se s nemocí nejen ze strany pacienta, ale i ze strany rodiny, což je u tohoto typu chronického onemocnění pro pacienta důležité. Vede to k posílení autonomie a k povzbuzení realistických očekávání a plánů. Současně to vytváří rámec k otevřené komunikaci mezi nemocným a jeho rodinou. Při sdělování diagnózy je velmi důležitý podpůrný rozhovor, který pomáhá nastavit důvěru vůči ošetřujícímu personálu, vytvoření pocitu bezpečí. V souvislosti s tím je také důležité vytvoření plánu dalšího postupu, jak se s chorobou a jejím prožíváním snáze vyrovnat. Vytvořit společný cíl, který sdílí pacient s ošetřujícím týmem. Nedílnou součástí této práce je poskytování informací o věrohodných zdrojích informací pro pacienta.

V ideálním případě by proces sdělování diagnózy měl, kromě sdělení vlastní informace, zahrnovat ještě rozhovor týkající se následujících tří oblastí:

1. Pomoc pacientovi vyhledat jeho vlastní zdroje síly. To znamená v podstatě vyhledávání toho, co je pro něj v životě důležité, co je i nadále realizovatelné případně realizovatelné za využití kompenzačních mechanismů a co můžeme využít v další společné práci. Pomáhá to pacientovi najít možnost, jak realizovat své dosavadní životní role, případně hledání nových rolí. Čeho se může nebo musí vzdát, a co nového může získat. V jaké oblasti může pracovat na svém rozvoji. I v tomto směru se může dobře uplatnit nabídka možnosti kognitivního tréninku. Ideálně v kombinaci s následným využitím tohoto tréninku v osobním či pracovním životě.
2. Práce se symptomem nemoci. Terapeut pracuje společně s pacientem na vnímání symptomu nemoci. Pacient se tím vlastně učí naslouchat svému tělu. Nacvičuje uvědomování si vlastních pocitů a porozumění propojení svého tělesného a duševního stavu a možností jeho ovlivňování. Tato dovednost se pak dále rozvíjí během psychoterapeutického procesu.
3. Psychosociální tématika. Toto téma zahrnuje práci s rodinou a blízkými pacienta. Důležité jsou v této oblasti rodinné vztahy a rodinné zázemí. Kdo může být pacientovi fyzickou a psychickou oporou.

Dále psychoterapie pomáhá i v průběhu nemoci. Psychický stav pacienta má vliv na průběh onemocnění ve všech jeho etapách. Pacient s aktivním přístupem ke své chorobě progredují pomaleji. „Pacienti, kteří absolvovali pravidelnou kognitivně - behaviorální terapii měli na MR méně enhancujících ložisek než kontrolní skupina. Tak zásadně může psychika ovlivnit chorobu, že je to měřitelné i na MR.“ (Havrdová E. et al., 2013) Psychoterapie nevede tedy jen k tomu, že se pacient se svým závažným onemocněním cítí lépe, i když i to je velmi zásadní a důležité pro jeho kvalitu života. Pacientům v terapii klesl počet zánětlivých ložisek. Je to první vědecky relevantní důkaz efektu metod, které jsme dosud považovali spíše jen za podpůrné, málo efektivní a mnozí odborníci dokonce i za nefungující. (Havrdová E. et al., 2013)

Významný je jistě i fakt, že dochází k vzájemnému ovlivňování míry deprese a úrovně kognitivních funkcí. Konkrétně při depresi často dochází i poklesu kognitivních funkcí, zejména v oblasti pozornosti a krátkodobé paměti a zároveň trénink kognitivních funkcí může zvyšovat jejich úroveň a celkově aktivnější přístup pacienta k léčbě i k životnímu stylu a tak snižovat depresivitu. V tomto směru můžeme chápat i trénink kognitivních funkcí jako určitou formu psychoterapie, která pacienta aktivuje a zlepšuje kognitivní funkce.

Při výběru vhodné psychoterapie je nutné vycházet jak z osobnosti pacienta, tak i z osobnosti psychoterapeuta.

U pacienta je vždy nutná zejména motivace a zájem o léčbu a důvěra vůči terapeutovi.

Nejčastěji užívané psychoterapeutické techniky u pacientů s RS jsou:

- podpůrná psychoterapie (PT)
- racionální psychoterapie
- Rogerovská psychoterapie
- Nararativní PT
- relaxační techniky
- náhledová psychoterapie
- logoterapie
- behaviorální psychoterapie.

(Havrdová E. at al., 2016)

V naší praxi na Neurologické klinice FN Plzeň užíváme v odůvodněných případech i imaginativní techniky a hypnózu.

## 1.6. Farmakoterapie kognitivních funkcí

Další alternativou v léčbě kognitivních dysfunkcí může být farmakoterapie. Při farmakoterapii kognitivních poruch u roztroušené sklerózy jsou využívána psychostimulancia (metylfenidat), nootropida (piracetam), zájem se stále více soustředí na možnosti využití některých kognitiv (donepezil, memantin) a své místo zde mají i SSRI.(Havrdová E.et al., 2015) „V klinické praxi se dnes užívají zejm. donepezil a rivastigmin. Jako první byl na trh uveden donepezil, který působí čistě mechanizmem reverzibilní inhibice acetylcholinesteráz. Má celkem dlouhý poločas (až 90 hod), což umožňuje jeho podávání v jedné denní dávce. Donepezil má minimum lékových interakcí, je obvykle dobře snášen a nepůsobí hepatotoxicky. V randomizované studii (Woodruff B. et al., 2012) však nebyl při léčbě donepezilem potvrzen signifikantní terapeutický efekt na zlepšení kognitivních funkcí v porovnání s placebem u osob s RS. Jiným užívaný zástupce AChE – I je rivastigmin, který jako jediný vykazuje duální inhibici. Inhibuje acetylcholinesterázy a současně i butyrylcholinesterázy a působí také modulaci na nikotinových receptorech. Má celkem krátký biologický poločas (cca 12 hod) a podává se obvykle dvakrát denně. Rivastigmin prokazuje minimum lékových interakcí. Randomizovaná, multicentrická studie se zabývala bezpečností a užíváním rivastigminu při kognitivních potížích u osob s RS. Probandi užívající rivastigmin po dobu 16 týdnů prokázali jen nesignifikantní zlepšení paměťových funkcí oproti placebu. Rivastigmin byl osobami s RS dobře tolerován [30]. Posledním zástupcem AChE – I je galantamin, který se však pro dosud sporné výsledky u osob s RS příliš neužívá. Účinkuje jako acetylcholinergní dualista, který kromě reverzibilní inhibice acetylcholinesteráz také alostericky moduluje presynaptické i postsynaptické receptory. Má krátký poločas (cca 7 hod) a dle typu lékové formy se podává jednou až dvakrát denně. Dosud nebyly provedeny studie potvrzující pozitivní efekt galantaminu na kognitivní funkce u osob s RS. Farmakoterapie KF u osob s RS zatím ve většině studií prokazuje pouze nesignifikantní zlepšení. Účinná farmakologická léčba dodnes nebyla stanovena.“ (Chmelarova D. et al., 2014)

Zároveň se také předpokládá, že včasné zahájení imunomodulační terapie může mít v souvislosti s možným rozvojem kognitivních poruch preventivní efekt. (Havrdová E. et al., 2015).

# 2. Empirická část

Teoretická část práce poukazuje na to, že kognitivní deficity při RS mají negativní vliv na sociální vztahy a kvalitu života a jsou nejčastější příčinou ztráty zaměstnání. Předpoklad, že kvalitní kognitivní trénink přinese zmírnění deficitu, a tím nejen zlepšení kvality života, ale např. i zvýší možnost pracovního uplatnění, byl důvodem intenzivního výzkumu v této oblasti. Bohužel dosavadní studie se ve svých výsledcích značně liší a většina autorů přehledových studií v závěru dochází ke zjištění, že chybí studie, které by měly jednotnou metodologii a bylo by u nich možno provést statistickou analýzu. Příčinou toho, že se studie často tak zásadně ve svých výsledcích liší, můžeme vidět již v nejednotnosti vstupních parametrů. Je zde již zmiňovaný problém ve variabilitě kognitivního deficitu, způsobu jeho testování, v různém stupni postižení u zařazených pacientů. Jako zásadní hendikep, který znemožňuje srovnávání studií, vnímáme zcela rozdílný způsob tréninku (zejména, co se týká frekvence a délky), za předpokladu, že počet opakování a frekvence tréninku je zásadním prediktorem zlepšení. A v neposlední řadě je pro srovnávání problematický i fakt, že jako kritérium úspěšnosti či neúspěšnosti jsou někdy užívány k hodnocení objektivní testy KF a jindy jen subjektivní škály (přičemž bylo zjištěno, že subjektivní názor pacientů neodpovídá často objektivně zjištěným potížím). Z výše uvedeného tedy jednoznačně vyplývá potřeba doplnit metodologicky důkladný výzkum ideálně placebo kontrolovanou, randomizovanou studií. (Mauer M. et al., 2013; Amato M. et al., 2006; Penner I. Et al., 2014).

Všechny výše uvedené skutečnosti vedly výzkumný tým ke snaze realizovat projekt bez známých negativních faktorů a nalézt cestu k ověřenému rehabilitačnímu postupu. Vyšli jsme proto ze závěrů citovaných studií a pokusili se vytvořit doporučený postup rehabilitace kognitivních funkcí u pacientů s RS a tento zároveň výzkumně ověřit formou randomizované studie s kontrolní skupinou.

## 2.1. Výzkumné cíle a hypotézy

### Cíl projektu:

Cílem práce bylo vytvořit takový metodický postup kognitivního tréninku, který zohlední jednak aktuální psychosomatický stav pacienta tak i dostupnost prováděného terapeutického programu. Současně bylo nutné ověřit, zda kognitivní trénink u pacientů s RS má pozitivní efekt, ve srovnání s kontrolní skupinou, a to jednak bezprostředně na zlepšení kognice a zároveň i na zlepšení kvality života pacientů.

K rehabilitaci kognitivních funkcí byl použit program Happy neuron Brain Jogging, který pacienti obdrželi na CD.

## Hypotéza:

H1: Předpokládáme, že u experimentální skupiny pravidelný a jasně strukturovaný kognitivní trénink, s dostatečnou četností a frekvencí, pozitivně ovlivní kognitivní funkce, a to signifikantně významně. Konkrétně dojde k zlepšení v oblasti pozornosti a paměťových funkcí.
H2: U kontrolní skupiny, která bude bez tréninku, nedojde k žádnému zlepšení.

## Plán řešení projektu:

1. etapa:

Sestavení tréninkového plánu a testové baterie pro ověření hypotéz.

2. etapa:

Podrobné vstupní vyšetření pacientů RS centra při Neurologické klinice FN Plzeň zaměřené na diagnostiku kognitivních funkcí. Časový rozsah vyšetření jednoho pacienta je 5 hod absolvované v jednom sezení s jednou přestávkou. Vyšetření vytřídí skupinu pacientů vhodných pro zařazení do projektu konkrétně pacienty, kteří mají mírný kognitivní deficit/poruchu. Mírná kognitivní porucha neboli lehká porucha poznávání (MCI, mild cognitive impairment) je definována jako pokles kognitivní aktivity větší, než je očekáváno vzhledem k věku a vzdělání jedince. Tento pokles kognitivní výkonnosti zároveň není doprovázen významným poklesem v každodenních aktivitách jedince. Pacienti bez deficitu nebo naopak s příliš velkým deficitem budou ze studie vyloučeni. V případě, že nebude nalezena dostatečně početná skupina vhodných pacientů, rozšíří se výběr o další přizvané pacienty z jiných RS center. Výsledkem bude vytvoření skupiny s kognitivním deficitem, která se bude účastnit kognitivního tréninku, a druhá kontrolní skupina bude bez cíleného kognitivního trénování, ale s podobným kognitivním deficitem, která projde stejným vstupním a výstupním vyšetřením Předpokládáme obě skupiny o počtu cca 30ti pacientů.

3. etapa:

Vlastní rehabilitace kognitivních funkcí pomocí programu Happy neuron. Úvodní zácvik bude proveden v rámci FN Plzeň. Dále budou osoby tohoto souboru cvičit samostatně doma a výsledky pravidelně zaznamenávat na Web stránky.

4. etapa:

Výstupní vyšetření stejného rozsahu jako vstupní vyšetření pro experimentální i kontrolní skupinu. Vyhodnocení získaných výsledků, porovnání výsledků rehabilitované a kontrolní skupiny.

5. etapa:

Zpracování získaných dat.

Z etických důvodů bude po ukončení studie nabídnut kognitivní trénink i pacientům z kontrolní skupiny a to s možností absolvovat jej ve stejném rozsahu.

## 2.2. Metodika

### 2.2.1. Pacienti

**Vstupní kritéria**

- diagnostikována roztroušená skleróza dle kritérií Expanded Disability Status Scale (EDSS) v rozsahu 0-6
- věk 18-65 let
- funkční dominantní horní končetina (tak aby bylo možné zvládnout práci na počítači)
- v prostředí tréninku přístup k počítači s připojením na internet.

Jako jedno z hlavních kritérií byla zvolena Kurtzkeho stupnice postižení, známá také jako rozšířená stupnice stavu invalidity (anglicky: Expanded Disability Status Scale, EDSS), či také jako Kurtzkeho škála. Jedná se o metodu kvantifikace zdravotního postižení u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS). Stupnice byla vyvinuta americkým neurologem Johnem F. Kurtzkem. A je dosud celosvětově nejužívanější metodou k rychlé orientaci tíže onemocnění.

Zde uvádíme pro přehlednost souhrnnou stupnici, která vychází z hodnocení jednotlivých funkcí a je z nich dopočítávána. Stupnice má rozpětí 0–10 a šířka každého intervalu je 0,5 bodu.

- 0 – bez potíží, neurologický nález normální
- 1 – potíže mírné nebo jen anamnestické, výkonnost intaktní, nepatrné odchylky v neurologickém nálezu
- 2 – potíže jen lehké, výkonnost dotčena minimálně, malý neurologický nález
- 3 – postižení výraznější, hybnost a výkonnost dotčena, pracovní schopnost zachována. Neurologicky vyjádřeny základní příznaky nebo kombinace více lehčích příznaků
- 4 – postižení těžší, hybnost, výkonnost a pracovní schopnost omezeny, normální způsob života možný bez závislosti na pomoci druhé osoby
- 5 – postižení značné, pracovní neschopnost, chůze na kratší vzdálenost (500 metrů) samostatně možná
- 6 – hybnost omezená s pomocí hole, berle, opěrného aparátu, přesuny na krátké vzdálenosti, doma s přidržováním se o předměty, schopnost výkonu drobných prací a) bez pomoci druhé osoby, b) s pomocí druhé osoby
- 7 – hybnost velmi obtížná až nemožná, osoba je závislá na invalidním vozíku, přesuny do vozíku a jeho ovládání bez cizí pomoci, základní soběstačnost zachována
- 8 – ležící, závislost na invalidním vozíku s cizí pomocí, soběstačnost
- 9 – zcela ležící, nesoběstačný, bezmocný
- 10 – úmrtí v důsledku RS

## Vyřazovací kritéria

- anamnesticky zjištěné zneužívání drog nebo alkoholu
- jiná závažná psychiatrická porucha než deprese
- akutní relapsy
- neuorologické onemocnění jiné než RS
- jiná probíhající neuropsychologická rehabilitace.

Všichni pacienti poskytli písemný informovaný souhlas, studijní protokol byl schválen Etickou komisí LF Plzeň UK Praha.

Do studie bylo navrženo celkem 80 osob, z toho 22 osob nesplnilo vstupní kritéria, 6 nedokončilo projekt z důvodů nesplnění podmínek tréninku a 9 osob bylo nuceno ze zdravotních důvodů z projektu vystoupit. Statisticky byl tedy zpracováván soubor 43 osob, ty byly randomizovány do dvou skupin, experimentální a kontrolní. Experimentální soubor obsahoval 26 osob (22 žen a 4 muži), kontrolní soubor 17 osob (12 žen a 5 mužů).

Obě skupiny se nelišily ve věku (experimentální skupina měla průměrný věk 41,3 let, SD=6,5, kontrolní skupina 42,4, SD=9,2, Mann-Whitney U test, U=231, Z=0,19, p=0,84), pohlaví (Pearson Chi-square: 1,22, df=1, p= 0,27) a vzdělání (Pearson Chi-square: 1,30, df=3, p= 0,73), invaliditě (Pearson Chi-square: 2,3, df=3, p= 0,51) a EDDS (experimentální skupina měla průměrný skór 3,1, SD=1,4, kontrolní skupiny, 3,3, SD=2,0; U=218,5, Z=-0,06, p=0,95).

Doba trvání onemocnění byla od 1do 8 let.

### 2.2.2. Testová baterie

Testová baterie byla sestavena tak, aby byla cílená na trénované funkce a zároveň byla dostatečně citlivá i na změny u pacientů s mírným kognitivním deficitem. Vzhledem ke zkušenosti z předešlých studií kdy pozitivní výsledky byly zjištěny jen v rámci testových metod a nikoli v rámci subjektivního hodnocení (MAGALHÃES, R., at al, 2014) a nebo naopak jen v rámci sebehodnocení pacientů( MÄNTYNEN, A., at al. 2014), byly do baterie pečlivě zvoleny testové techniky i sebeposuzovací škály a dotazníky. Zahrnuty byly i techniky zaměřené na možné změny v oblasti emotivity.

#### 2.2.2.1. Neuropsychologické testy

1. Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (R-BANS), (Randolph 1998), upr. L. Krámská, M. Preiss, vydávno Test centrum).

R-BANS je relativně krátká metoda na vyšetření neuropsychologického stavu. Její hlavní výhodou je délka a to, že test má navíc dvě paralelní formy, umožňující sledování pacientova stavu v průběhu času to znamená jeho opakovatelnost v krátkém časovém rozmezí. Tato testová baterie je snadno použitelná pro screening kognitivního deficitu v akutní péči a pro detailní sledování úzdravy pacientů v průběhu rehabilitačních programů, pro popis progredujících změn u

degenerativních onemocnění a všude tam, kde vzhledem k náročnosti podmínek není možné administrovat delší psychologické testové baterie. Ačkoli byla RBANS původně vytvořena na hodnocení demence, je velmi užitečná pro screening neurokognitivního stavu i u mladších pacientů. Metoda poskytuje vyšetření a popis několika oblastí kognitivního fungování a stanovení profilu jednotlivých domén pomocí 12 subtestů:

- Učení seznamu slov
- Paměť pro příběhy
- Obkreslování figury
- Orientaci
- Číselný rozsah
- Kódování
- Pojmenování obrázků
- Verbální fluenci
- Vybavení seznamu slov
- Rozpoznání zapamatovaných slov
- Oddálené vybavení příběhů
- Figury.

RBANS je individuálně administrovaný test, který napomůže klinikům přesně stanovit neuropsychologický stav dospělých pacientů ve věku od 18 do 89 let, s různými neurologickými chorobami. Dostává se tak klinickým psychologům do rukou metoda, hodnotící snadno a rychle obdobné kognitivní oblasti, jak obsahově, tak strukturálně, jako ve Wechslerových škálách. Účelem metody je maximálně zvýšit spolupráci a výkon pacienta a minimalizovat vliv únavy. Test má navíc dvě paralelní formy, umožňující sledování pacientova stavu v průběhu času.

2. Trail Making Test (TMT).

TMT test je neuropsychologický test vizuální pozornosti a rozdělené pozornosti. Skládá se ze dvou částí, ve kterých má pacient nejprve co nejrychleji spojit číslice od jedné do dvaceti pěti tj. část „A“ a v části „B“ pak střídavě spojuje číslice a písmena vždy v vzestupné řadě. Důležitá je nejen rychlost, tedy reakční čas, ale zejména přesnost provedení. Někdy je tento test zařazován i mezi testy exekutivních funkcí. Test může poskytnout informace o rychlosti vizuálního vyhledávání, skenování, rychlosti zpracování, duševní flexibilitě a výkonné funkcionalitě. Je vysoce citlivý na detekci kognitivních poruch. Část „B“ vyžaduje širší škálu duševních schopností, jako je rozpoznávní písmem a čísel, zrakové vyhledávání, dělení pozornosti, flexibilitu, pracovní paměť a motorické

schopnosti. Test vznikl v roce 1944 jako test obecné inteligence a byl používán u armády USA. (Reitan R., 1986)

#### 2.2.2.2. Sebeposuzovací škály a dotazníky

1. Cognitive Failures Questionnaire CFQ. Jedná se o sebeposuzovací dotazník zaměřený na poruchy kognitivních funkcí sledovaný v běžných denních aktivitách. Skládá se z 25 položek, všechny položky jsou hodnoceny v rozpětí 0 (nikdy) až 4 (velmi často). Vyšší skóre naznačuje horší vnímání kognitivního fungování. (Broadbent D. et al., 1982)

2. Screening metody Škála somatické pohody (ŠSP) a Škála psychické pohody (ŠPP). Škála somatické a psychické pohody jsou screeningové grafické metody, které slouží jako sebeposuzovací škály. Na přímce, která je rozdělena na 10 dílů, pacient graficky znázorňuje místo, které nejvíce odpovídá jeho aktuálnímu psychickému a somatickému stavu.

3. Schwartzova škála SOS 10 je škála o 10 položkách, která je určena pro oblast psychiatrie a psychologie. Cílem tohoto nástroje je měřit efektivitu léčby napříč širokým spektrem léčebných zařízení a různých populací. Tento nástroj je také vhodný pro použití k výzkumným účelům (Brenk A., et al., 2008)

4. Beckova sebeposuzovací škála depresivity pro dospělé (Beck Depression Inventory-II), BDI-II určená ke zjišťování přítomnosti a závažnosti deprese, jakožto momentálního stavu. Široké uplatnění nalézá především v oboru klinické psychologie a neuropsychologie ke screeningu či měření aktuální závažnosti deprese. (Beck A.,et al., 1996)

#### 2.2.2.3. Objektivní dotazníky

1. Hamiltonova škála deprese HAM-D Hamiltonova stupnice pro depresi (někdy označována HRSD) je několika položkový dotazník používaný k zjištění míry deprese. Dotazník je určen pro dospělé a používá se k posouzení závažnosti deprese, vyšetření nálady, pocitů viny, tendencí sebevražedným myšlenkám, nespavostí, agitovanosti nebo úzkostí, zabývá se i možnou ztrátou hmotnosti a somatickými příznaky. (Bagby R.,et al., 2004)

## 2.3. Neuropsychologická rehabilitace

Všichni pacienti podstoupili vstupní vyšetření neuropsychologickou baterií. Následně vybraní pacienti zařazení do testové skupiny se podrobili kognitivnímu tréninku v domácím prostředí. Byli zacvičeni ambulantně na počítačovém programu Happy Neuron Brain jogging a s tímto programem pak dále pracovali z domova. Své výsledky pravidelně vždy po tréninku zaznamenávali na web stránky k tomuto účelu vytvořené. Přes tyto stránky také byli v pravidelném kontaktu s examinátory.

**Hlavním cílem tréninku jsou následující kognitivní funkce:**

- paměť
- pozornost a koncentrace
- rychlost a zpracování informací
- exekutivní funkce
- vyjadřovací schopnosti a porozumění řeči
- prostorová orientace a vnímání

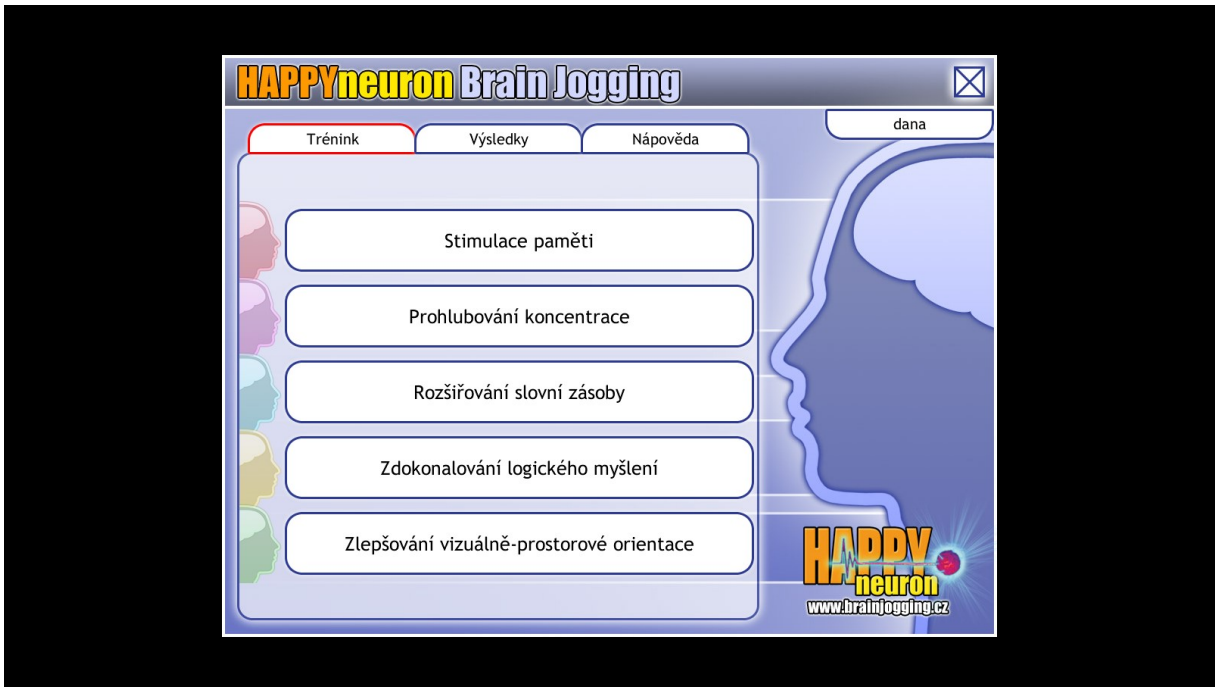
Program Happy Neuron Brain jogging obsahuje 5 oddílů se zaměřením na jednotlivé kognitivní funkce. Obrázek číslo 8 ukazuje pět základních oddílů tréninkového programu

**Tréninkový plán**

Tréninkový plán byl rozepsán na 4x týdně/ 30 minut po dobu osmi po sobě jdoucích týdnů. Celkově tedy proběhlo 32 tréninkových sezení v předem stanovené dny a s přesně zadaným tréninkovým plánem viz příloha.

Trénink byl zaměřen primárně na prohlubování koncentrace pozornosti (obrázek číslo..), stimulaci paměti, zdokonalování logického myšlení a rozšiřování slovní zásoby.

Obrázek 8. - Pět základních oddílů tréninkového programu.

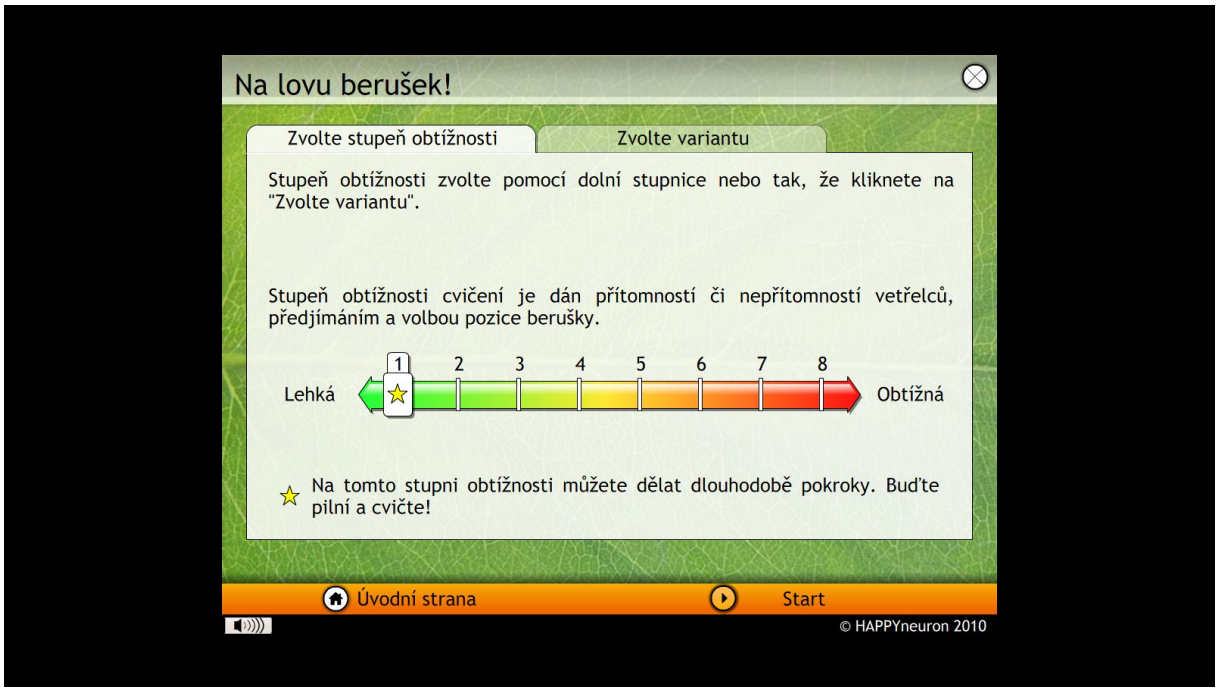



Každý oddíl obsahuje čtyři různá cvičením. Zde pro ukázku znázorněny cvičení v rámci „Prohlubování pozornosti“ na obrázku číslo 9.

Obrázek 9. - Ukázka cvičení prohlubování pozornosti.

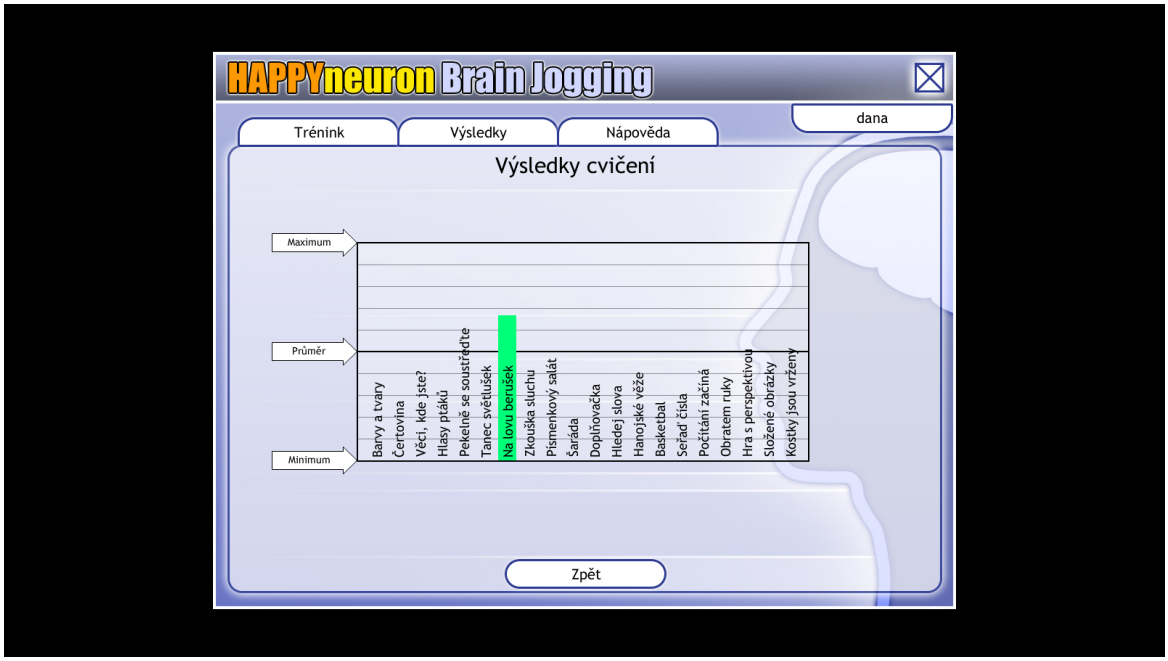
V programu lze rovněž nastavit různé úrovně obtížnosti a tím získat vysokou variabilitu cvičení. Obrázek číslo 10.

Obrázek 10. - Možnost nastavení úrovně obtížnosti.

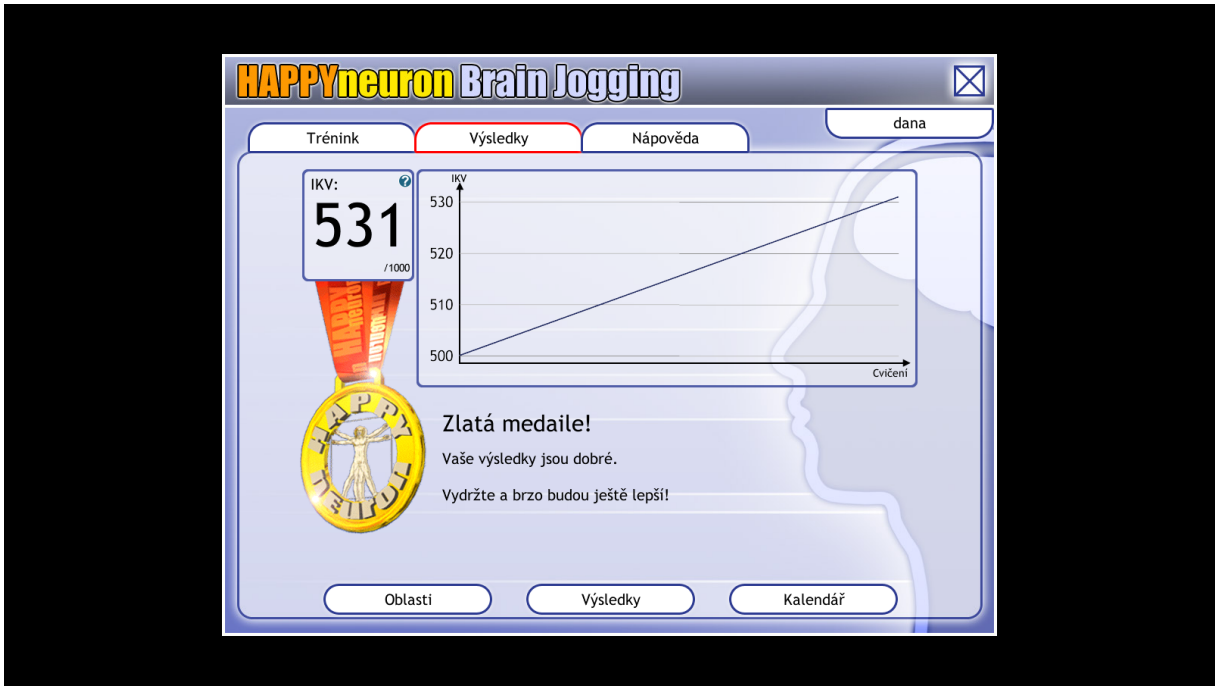



Zároveň program obsahuje také automatického trenéra, který zaznamenává jednotlivé výsledky cvičení (obrázek číslo 11), dále průběžné výsledky (obrázek číslo 12) a pro přehled pravidelnosti tréninku i kalendář (obrázek číslo 13). Zároveň dává základní doporučení jak trénovat.

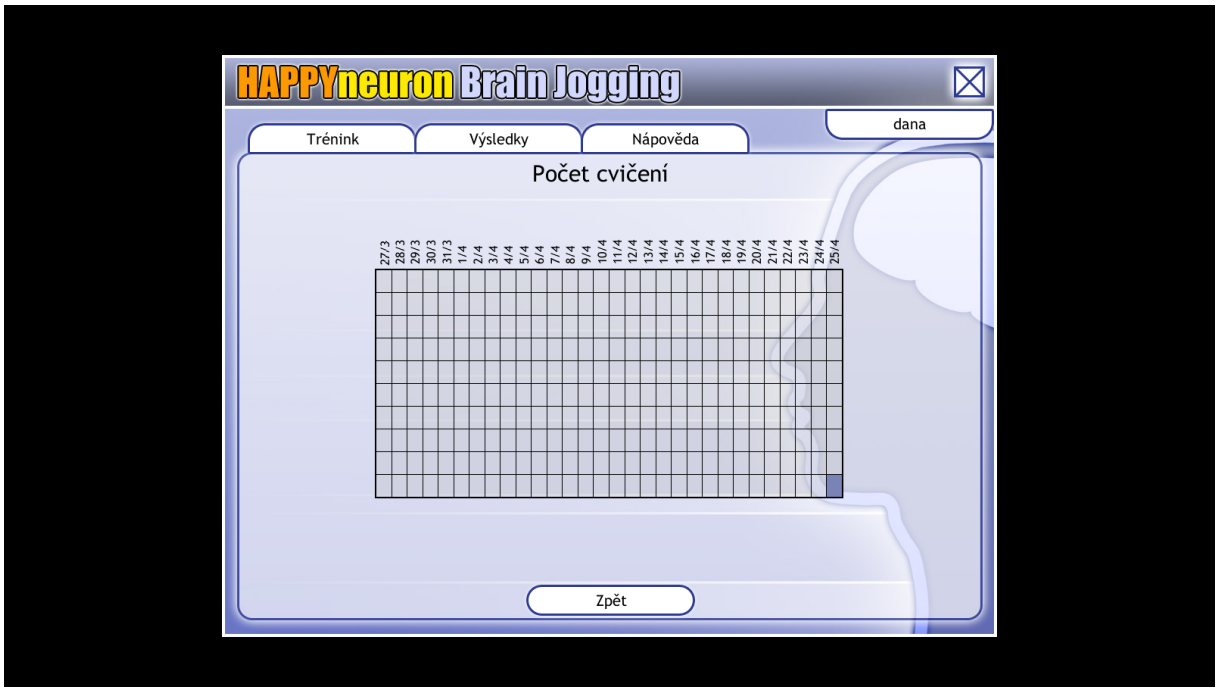
Obrázek 11. - Výsledky jednotlivých cvičení.




Obrázek 12. - Hodnocení automatického trenéra/ průběžné výsledky.



Obrázek 13. - Kalendář/počet odtrénovaných cvičení v jednotlivých dnech.




To znamená, že tento program mohou využívat i pacienti, kteří aktuálně nemají možnost trénovat pod vedením klinického psychologa nebo neuropsychologa. Zároveň je však tento „automatický trenér“ jen orientačním hodnocením výkonu a nelze jej zaměnit s komplexním neuropsychologickým vyšetřením na závěr studie.

Obrázek 14. - Cvičení na koncentraci pozornosti „Na lovu berušek“

Cílem bylo dosáhnout pokud možno zlepšení v oblasti koncentrace pozornosti, bezprostřední paměti, řeči, oddáleného vybavení a vizuoprostorového/konstrukčního vnímání.

Všichni pacienti dostali tréninkový list, který obsahoval vždy 2 cvičení, stejná pro všechny účastníky, s požadavkem opakovat cvičení vždy 3x. Ve zbylém čase, a to do požadovaných 30 minut, si mohli vybrat cvičení dle vlastního uvážení. To znamená, pokud zadaná cvičení odtrénovali například za 25 minut, ve zbylých 5 minutách mohli zvolit cvičení dle svého výběru. Účastníci dostali sepsané pokyny pro trénování i s informací, že je lépe častěji opakovat jedno cvičení než více cvičení jen jednou. Podmínkou bylo splnit všech 32 tréninkových bloků. Výsledky jednotlivých tréninků zapisovali hned po jejich splnění na webové stránky, které byly k tomuto účelu vytvořeny. Tyto webové stránky byly vytvořeny a spravovány ve spolupráci s Fakultou aplikovaných věd v Plzni. Přes ně také probíhala i další komunikace v případě potřeby. Dalším komunikačním kanálem byl email a telefon. Například v případě, že administrátor zjistil, že nebyl vyplněn trénink, spojil se s pacientem, aby zjistil důvod a možnosti dalšího pokračování tréninku. Stejně tak přes tyto web stránky mohli své dotazy zasílat pacienti

Kontrolní skupina byla bez tréninku. Abychom odlišili vliv placebo efektu na výsledek tréninku, byla kontrolní skupina po dobu dvou měsíců opakovaně kontaktována (celkem 3x) a vyzvána, aby sdělila svůj aktuální psychický stav a to vyplněním zaslaného dotazníku a cíleného dotazu. Zlepšení kontrolní skupiny kvantifikované v rámci závěrečného vyhodnocení bude odečteno i od výsledků skupiny experimentální.

Na závěr se všichni pacienti z testové i kontrolní skupiny podrobili závěrečnému testování neuropsychologickou baterií.

## 2.4. Výsledky

### Analýza dat

Pro zpracování a analýzu dat byl použit počítačový program Excel ze sady Microsoft Office . Sledovanou proměnnou byl hrubé skóry (počet bodů, celkový čas apod.) získaný z užitých neuropsychologických diagnostických metod ( viz 3.2.2. Testová baterie). Data jsou vždy párového charakteru, tzn. obsahují pre a post-testové hodnoty a to u skupiny experimetnální, která absolvoval kognitivní trénink, tak i u skupiny kontrolní, která byla bez tréninku.

Při statistickém zpracování byl použit Mann Whitney U test. Tento neparametrický test byl užit z důvodu, že neznáme pravděpodobnostní rozdělení náhodných veličin, data nemají přesný číselný význam (typ „školní známkování“). Z tohoto důvodu také nebylo použito systému ANOVA (ANCOVA), které předpokládá normální rozdělení sledované veličiny. Vyhodnotili jsme, že Mann Whitney U test je bezpečnější a méně náchylný na charakteristiku a také počet vstupních dat.

Běžně se pro výpočet effect size (velikost účinku) užívá hodnota Cohenova d, které je však určeno pouze pro parametrická data, z tohoto důvodu od něj bylo v této práci upuštěno.

## Výsledky šetření neuropsychologickými technikami

Během osmi po sobě jdoucích týdnech se experimentální skupina podrobila rehabilitaci kognitivních funkcí formou tréninku, který probíhal pomocí PC programu v domácím prostředí a to 4x týdně po dobu 30 minut. Celkově tedy proběhlo 32 tréninkových sezení v předem stanovené dny a s přesně zadaným tréninkovým plánem. Kontrolní skupina byla bez tréninku pouze s minimálním kontaktem terapeutického týmu. Byli třikrát kontaktování a vyzváni k vyplnění dotazníků týkající se jejich aktuálního psychického stavu.

Po osmi týdnech od počátečního testování bylo u obou, skupin experimentální i kontrolní, provedeno kontrolní výstupní vyšetření s následujícími výsledky.

Experimentální a kontrolní skupina se před tréninkem nelišily v celkovém skóru ani v žádném z pěti subskórů RBANS. Nicméně po tréninku experimentální skupina získala vyšší skóre ve všech daných proměnných a získala statisticky signifikantně vyšší celkové skóre skóru bezprostřední paměti (U test, $z=1,982$, $p<0.05$), skóru Pozornosti ($z=2,444$, $p<0.05$) a skóru Oddáleného vybavení ($z= 2,277$, $p<0.05$).

Experimentální skupina se kromě proměnné „Řeč“ zlepšila statisticky významně v celkovém skóru i v subskórech (Tab. 2). Kontrolní skupina se zlepšila v proměnné „Krátkodobé paměti“ ($p<0.05$), v ostatních proměnných nebyly změny statisticky signifikantní.

Experimentální skupina se ve všech proměnných RBANS pouze zlepšovala a to s minimem 5,8 bodů (5,7% nárůst) v doméně Řeč po 13,6 (14,5% nárůst) v Celkovém skóru. Kontrolní skupina se v některých proměnných i zhoršila. Nejmenší změna byla -5,7 (-5,5% úbytek) v Bezprostřední paměti až po maximální zlepšení 5,3 bodu (nárůst o 5,9%) v Celkovém skóru.

Výsledky ukazuje přehledně tabulka 1:

Tabulka 1. - Výsledky pretest a posttest RBANS.

| | **Experimentální skupina (N=26)** | | **Kontrolní skupina (N=17)** | |
|---|---|---|---|---|
| | **M** | **SD** | **M** | **SD** |
| **RBANS1 Celkový** | 93,7 | 13,4 | 89,6 | 26,5 |
| **Percentil** | 37,2 | 24,3 | 40,6 | 30,7 |
| **Bezprostřední paměť** | 98,9 | 15 | 103,4 | 17,9 |
| **Vizuoprostorové/konstrukční** | 95,5 | 16,9 | 97,1 | 13,3 |
| **Řeč** | 101,9 | 9,9 | 99,8 | 14 |
| **Pozornost** | 83,4 | 15,8 | 85,1 | 14,9 |
| **Oddálené vybavení** | 98,2 | 15,2 | 96,8 | 13,7 |
| | | | | |
| **RBANS 2 Celkový** | 107,3 | 15,2 | 94,9 | 17,2 |
| **Percentil** | 64 | 24,1 | 40,9 | 32,6 |
| **Bezprostřední paměť** | 107,8 | 16,9 | 97,7 | 17,5 |
| **Vizuoprostorové/konstrukční** | 106,9 | 10,9 | 101,9 | 15,3 |
| **Řeč** | 107,7 | 10,7 | 100,4 | 14,2 |
| **Pozornost** | 94,8 | 15,8 | 81,4 | 15,4 |
| **Oddálené vybavení** | 108,4 | 16,1 | 98,8 | 15 |

Podstatnou součástí projektu bylo vyloučení practise efektu z výsledků studie. Toho jsme dosáhli porovnáním výsledků kontrolní a experimentální skupiny. Práce s kontrolní i experimentální skupinou byla shodná – právě až na cílený kognitivní trénink realizovaný pouze u experimentální skupiny. Pokud bychom výkon v celkovém skóru kontrolní skupiny považovali za practice effect celého projektu (nebyla podávána intervence ve smyslu cíleného koginitivní tréninku), došlo by u experimentální skupiny po odečtení toho samého practice effectu (5,3 bodu) k stále ještě statisticky významnému čistému vlivu intervence o 8,3 bodu – viz tabulka 2

Tabulka 2. - Výsledky včetně zahrnutí korekce o "practice effect".

| | **Experimentální skupina (N=26)** | | **Kontrolní skupina (N=17)** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Z** | **p-hodn.** | **Z** | **p-hodn.** |
| **RBANS 1 celkový & RBANS 2 celkový** | 4.903 | p<0.001 | -0.25 | ns. |
| **Percentil 1 & percentil 2** | 4.903 | p<0.001 | 0.25 | ns. |

Počáteční vyšetření ukázalo, že experimentální a kontrolní skupiny se významně nelišily v celkovém skóre nebo v žádné z pěti podskupin RBAN-S - před počátečním tréninkem. Nicméně po tréninku experimentální skupina získala vyšší skóre ve všech daných proměnných a získala signifikantně vyšší celkové skóre (Mann-Whitneyův test U, z = 2,411, p <0,05) a výrazně vyšší skóre u bezprostřední paměti (U test, z = 1,982, p <0,05), pozornosti (z = 2,444, p <0,05) a oddáleného vybavení (z = 2,277, p <0,05

Experimentální skupina tedy vykazovala statisticky významné zlepšení celkového skóre RBAN-S a u některých podskupin RBAN-S kromě subtestu Řeč" (tabulka 3) celá kontrolní skupina vykazovala statisticky významná zlepšení pro " dlouhodobá paměť "(p <0,05). V kontrolní skupině nebyly pozorovány žádné jiné významné změny.

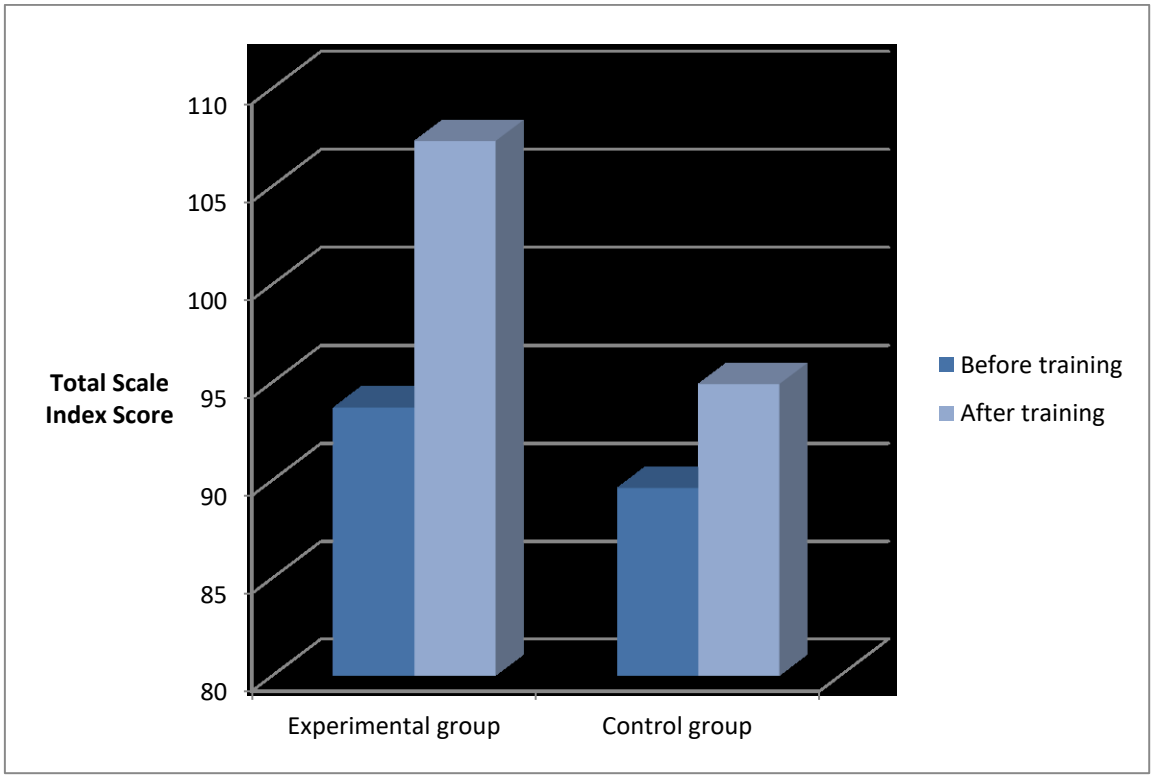
Podstatnou součástí projektu bylo také vyloučení "practice effect" z výsledků studie. Toto vyloučení bylo dosaženo porovnáním výsledků mezi kontrolními a experimentálními skupinami, kde byla práce s kontrolními a experimentálními skupinami stejná, s výjimkou cíleného kognitivního výcviku, který byl splněn pouze pro experimentální skupinu. Pokud bychom považovali celkové skóre za kontrolní skupinu za "practice effect" (bez zásahu ve smyslu cíleného kognitivního výcviku) a odečetli tento efekt (5,3 bodů), experimentální skupina by stále vykazovala statisticky významný čistý účinek intervence o 8,3 bodu - viz tabulka 3.

Tabulka 3. - Výsledky včetně zahrnutí korekce o "practice effect".

| | **Experimentalní skupina (N=26)** | | **Kontrolní skupina (N=17)** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Z** | **p-hodn.** | **Z** | **p-hodn.** |
| **RBANS1 celkový 1 & RBANS 2 celkový** | 4.903 | p<0.001 | -0.25 | ns. |
| **Percentil & percentil** | 4.903 | p<0.001 | 0.25 | ns. |
| **Bezprostřední 1 paměť' & Bezprostřední paměť'2** | 2.502 | p<0.05 | 2.25 | p<0.05 |
| **Vizuoprostorové/konstrukční 1 & Vizuoprostorové/konstrukční 2** | 2.919 | p<0.01 | 1.206 | ns. |
| **Řeč 1 & Řeč 2** | 1.668 | ns. | 0.516 | ns. |
| **Pozornost 1 & Pozornost 2** | 3.47 | p<0.001 | 0.516 | ns. |
| **Oddálené vybavení 1 & Oddálené vybavení 2** | 3.878 | p<0.001 | 0.97 | ns. |

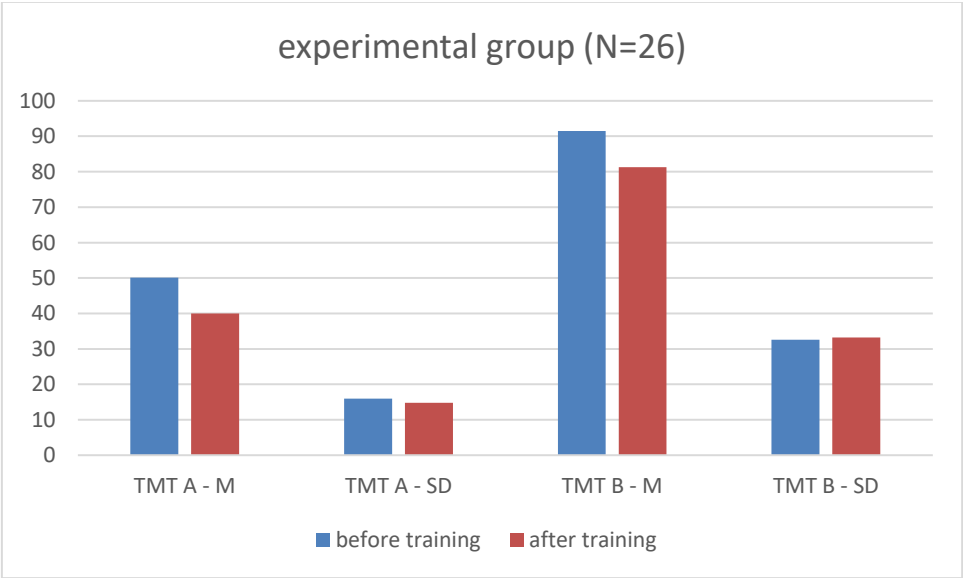
Mann-Whitney U test ukazuje statistickou pravděpodobnost daného indikátoru („ns." non-significant/nevýznamné).Tabulka 3 jasně ukazuje statisticky ověřitelný pozitivní účinek související s tréninkem kognitivních funkcí.

Celkové výsledky pro kontrolní a experimentální skupiny jsou uvedeny na následujícím grafu číslo 1. Graf jasně ukazuje lepší výsledky experimentální skupiny.



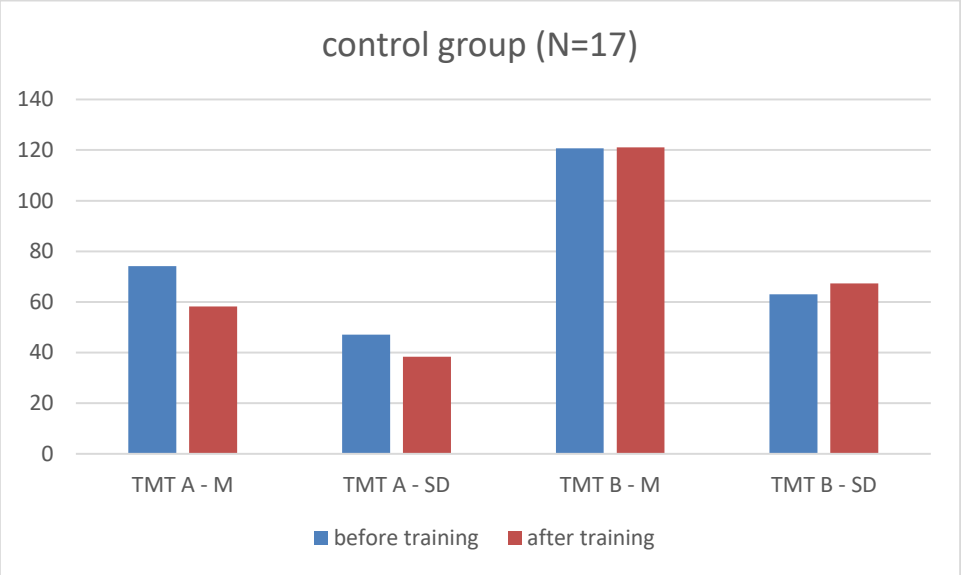

Graf 1. - Celkové výsledky kontrolní a experimentální skupiny

V rámci studie byl dále použit neuropsychologický test TMT s následujícími výsledky. Srovnání obou skupin (experimentální a kontrolní skupiny) neprokázalo významné rozdíly. Porovnání výsledků u obou skupin z hlediska vstupních a výstupních vyšetření je uvedeno na grafech 2 a 3 níže:




Graf 2. - Experimentální skupiny

M znamená průměrný výsledek, SD je směrodatná odchylka.




Graf 3. - Kontrolní skupina.

M znamená průměrný výsledek, SD je směrodatná odchylka.

Vyšetření experimentální skupiny ukázalo zlepšení v obou kategoriích testu – TMT A i TMT B – došlo ke snížení reakčních časů v jednotlivých subtestech, což znamená zlepšení celkového výsledku.

U kontrolní skupiny je vidět dílčí zlepšení v oblasti TMT A, nicméně v oblasti TMT B nedošlo k žádné statisticky významné změně:

Tabulka 4. - Porovnání výsledků TMT testu – vstupní a výstupní vyšetření.

| | **Experimentální skupina (N=26)** | | **Kontrolní skupina (N=17)** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Z** | **p-hodn.** | **Z** | **p-hodn.** |
| **TMT A & TMT A** | 2.157 | p<0.05 | 1,455 | ns. |
| **TMT B & TMT B** | 2.8 | p<0.01 | 0 | ns. |

Výsledky testu TMT ukázaly významné zlepšení koncentrace pozornosti, i když byl vzat v úvahu „praktický efekt“ měřený v kontrolní skupině

**Výsledky sebeposuzovacích škál a ostatních testů**

Celkové výsledky obou testovacích skupin pro vstupní a výstupní vyšetření jsou uvedeny v následující tabulce:

Tabulka 5. - Výsledek sebeposuzovacích škál.

| | **Experimentální skupina (N=26)** | | **Kontrolní skupina (N=17)** | |
|---|---|---|---|---|
| | **M** | **SD** | **M** | **SD** |
| **Vstupní testovací sada** | | | | |
| **BDI** | 17 | 12,3 | 15,4 | 8,1 |
| **HAMD** | 6 | 3,3 | 4,6 | 3,9 |
| **CFQ** | 66,7 | 15,9 | 63,7 | 18,6 |
| **SOS** | 34,6 | 8 | 33,5 | 11,2 |
| **SP** | 6 | 1,8 | 6,6 | 1,8 |
| **PP** | 6,7 | 2,1 | 7,4 | 1,7 |
| **Výstupní testovací sada** | | | | |
| **BDI** | 12,4 | 10 | 15,2 | 9,4 |
| **HAMD** | 3,7 | 2,6 | 5 | 3,9 |
| **CFQ** | 61,3 | 20,5 | 65,7 | 11,9 |
| **SOS** | 38,4 | 10,2 | 33,2 | 12,1 |
| **SP** | 6,6 | 1,9 | 6,3 | 2,1 |
| **PP** | 7,4 | 1,6 | 6,3 | 2,8 |

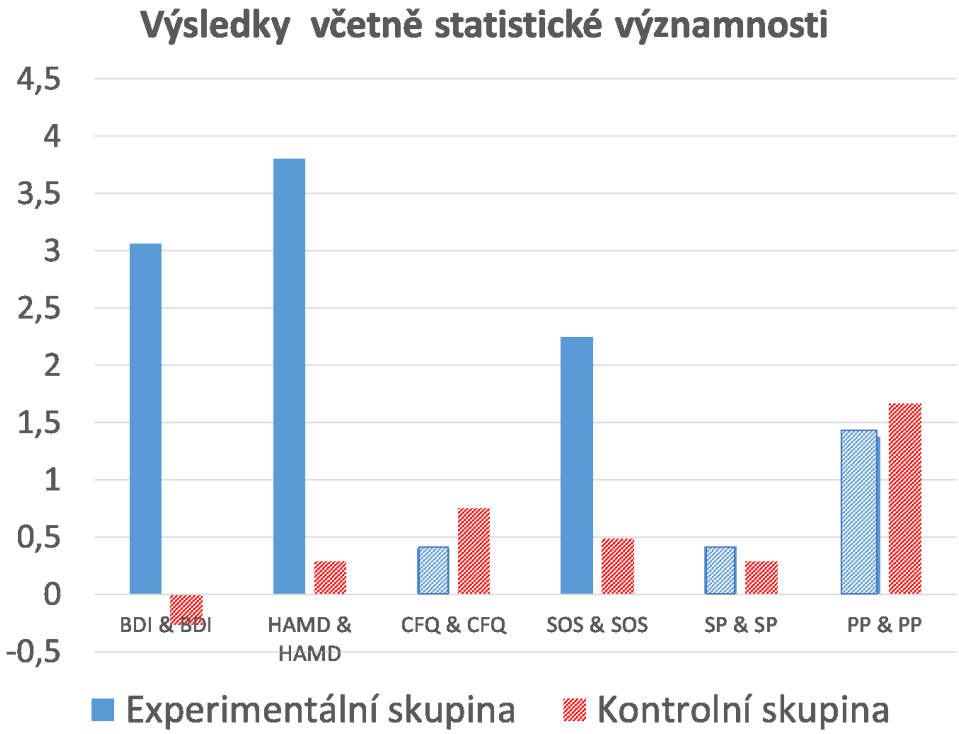
Pro oba vzorky byl vždy spočten Mann-Whitneyův U test s výsledkem non-significant, tedy oba vzorky vykazují normální rozdělení dle Gaussovy křivky.

Vyhodnocení výsledků pro tyto zmíněné techniky je zobrazeno v tabulce 6.

Tabulka 6. - Výsledky sebeposuzovacích škál u experimentální a kontrolní skupiny.

| | **Experimentální skupina (N=26)** | | **Kontrolní skupina (N=17)** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Z** | **p-hodn.** | **Z** | **p-hodn.** |
| **BDI & BDI** | 3.062 | p<0.01 | -0.267 | ns. |
| **HAMD & HAMD** | 3.801 | p<0.001 | 0.289 | ns. |
| **CFQ & CFQ** | 0.4 | ns. | 0.75 | ns. |
| **SOS & SOS** | 2.245 | p<0.05 | 0.485 | ns. |
| **SP & SP** | 0.417 | ns. | 0.289 | ns. |
| **PP & PP** | 1.376 | ns. | 1.664 | ns. |

Přehledně výsledky ukazuje následující graf číslo 4.




Graf 4. - Výsledky šetření a jejich statistická významnost

Výplň jednotlivých sloupců grafu ukazuje statistickou významnost – plný sloupec znamená statisticky významnou odchylku, šrafování znamená statisticky neprokazatelný údaj.

Výsledky porovnání vstupního a výstupního testování u sebeposuzovacích škál jsou prokazatelně lepší ve prospěch experimentální skupiny. Ve všech 5ti sledovaných škálách došlo ke zlepšení, přičemž zlepšení v nejobjektivnější škále BDI je statisticky významné – v průměru o 4,6 bodu. Nicméně i u kontrolní skupiny je možné pozorovat určité zlepšení, takže vzájemné odchylky a porovnání s experimentální skupinou jsou stále statisticky nevýznamné. To ukazuje na fakt, že k zlepšení subjektivního vnímání může dojít i bez cíleného kognitivního tréninku, často postačuje pouze pacientův pocit, že se mu někdo věnuje. V objektivně měřitelných ukazatelích pak ovšem toto zlepšení viditelné není.

## Celkové vyhodnocení

V rámci celkového posouzení dosažených výsledků je třeba samostatně hodnotit objektivní a subjektivní techniky.

U objektivních testů došlo v podstatě ve všech případech ke statisticky prokazatelnému zlepšení experimentální skupiny – viz tabulka č. 7:

Tabulka 7. - Výsledky objektivních technik pro experimentální a kontrolní skupinu.

| | **Experimentální skupina (N=26)** | | **Kontrolní skupina (N=17)** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Z** | **p-hodn.** | **Z** | **p-hodn.** |
| **RBANS & RBANS** | 4.903 | p<0.001 | -0.25 | ns. |
| **TMT A & TMT A** | 2.157 | p<0.05 | 1.455 | ns. |
| **TMT B & TMT B** | 2.8 | p<0.01 | 0 | ns. |
| **HAMD & HAMD** | 3.801 | p<0.001 | 0.289 | ns. |

U sebeposuzovacích škál je výsledek méně zřetelný – viz tabulka č. 8:

Tabulka 8. - Výsledky subjektivních technik pro experimentální a kontrolní skupiny

| | **Experimentální skupina (N=26)** | | **Kontrolní skupina (N=17)** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Z** | **p-hodn.** | **Z** | **p-hodn.** |
| **BDI & BDI** | 3.062 | p<0.01 | -0.267 | ns. |
| **CFQ & CFQ** | 0.4 | ns. | 0.75 | ns. |
| **SOS & SOS** | 2.245 | p<0.05 | 0.485 | ns. |
| **SP & SP** | 0.417 | ns. | 0.289 | ns. |
| **PP & PP** | 1.376 | ns. | 1.664 | ns. |

Při porovnání objektivních a sebeposuzovacích technik je zřetelné, že použití objektivních technik ukazuje prokazatelný pozitivní vliv kognitivního tréninku

realizovaného v rámci studie. Při použití pouze sebeposuzovacích škál by nebylo možné pozitivní vliv tréninku jednoznačně prokázat.

V rámci testové baterie RBANS došlo k výraznému zlepšení v subskórech bezprostřední paměti a vizuoprostorové koordinace. Naopak nejnižší výsledek byl zjištěn v subskóru řeči. Z výsledků studie není jednoznačně zřejmý důvod rozdílné úspěšnosti realizovaného kognitivního tréninku v jednotlivých kategoriích kognitivních funkcí. Předpokládáme, že podstatný vliv může mít fakt, že jednotlivá navržená kognitivní cvičení prakticky vždy obsahují paměťovou složku – tedy i cvičení zaměřené např. na řečové funkce trénuje i tuto paměťovou složku a zároveň procvičují i pozornost.

## 2.5. Diskuse

Roztroušená skleróza je onemocnění, které nejčastěji postihuje pacienty v produktivním věku a zároveň je jedním z nejčastějších neurologických onemocnění, které způsobuje invaliditu pacientů. S tím souvisí i problémy v oblasti psychosociální a zhoršená kvalita života celkově. Je tedy zcela na místě přistupovat k tomuto onemocnění z pohledu bio-psycho-sociálního a volit multidisciplinární přístup, ve kterém společně spolupracuje nejen lékař specialista, ale také fyziotereapeut, ergoterapeut, logoped a v neposlední řadě psycholog a psychoterapeut. Je jednoznačně prokázáno, že kognitivní poruchy patří k jedněm z hlavních manifestujících se příznaků už v časném stadiu onemocnění RS. Kognitivní změny se objevují u všech typů RS a kdykoli v průběhu nemoci. Zároveň se ve studiích prokazuje, že žádné dvě osoby nemají přesně stejný symptomový profil nebo průběh nemoci a že i podoba kognitivního deficitu je značně variabilní. Kromě toho mohou kognitivní poruchy nastat nezávisle na fyzickém postižení, což komplikuje jejich rozpoznání a posouzení. To v kombinaci s faktem, že detekce kognitivního deficitu u pacientů s RS u nás ani ve světě není doposud standardizována, přináší potíže již při srovnávání vstupních parametrů.

Vše výše uvedené tedy poukazuje na nutnost vytvořit přesně definovaný plán výzkumu zahrnující nejen přesně zvolené diagnostické metody, ale i jasně a explicitně zaměřený trénink.

Do roku 2008 bylo provedeno poměrně málo studií zaměřených na léčbu kognitivních poruch. Jedny z prvních studií v této oblasti byly zaměřené na kognitivní trénink u pacientů po úrazu mozku (Man D. et al., 2006), teprve později začaly vznikat studie, jejichž cílem bylo ověřit účinnost kognitivního tréninku u pacientů s RS. Ačkoli některé studie odhalily výhody kognitivní rehabilitace pro

lidi s RS, další šetření však tyto závěry neprokázala. Závěry z těchto studií však byly omezeny metodologickými problémy, jako počáteční rozdíly mezi skupinami, užití spíš kvalitativního než kvantitativního výzkumu, který byl vytvořen, a nutnost spoléhat se na případové studie. Vyvstala tedy potřeba metodologicky důkladného výzkumu ideálně s placebo kontrolovanou, randomizovanou studií. V roce 2013 uveřejnili Rosti-Otajärvi a Mantynen a kol randomizovanou, kontrolovanou studii, které se zúčastnilo 102 pacientů s relaps reminitentní RS. Pacienti byli náhodně rozděleni do dvou skupin, tréninkové a kontrolní. U tréninkové skupiny probíhala rehabilitace kognitivních funkcí jedenkrát týdně v 60 minutových sezeních po dobru 13ti týdnů. Kontrolní skupina byla bez tréninku. Bylo provedeno neuropsychologické vstupní i výstupní vyšetření u obou skupin. Autoři došli k závěru, že neuropsychologická rehabilitace kognitivní výkon nezlepšila, ale snížila vnímání kognitivního deficitu pacientů a tím pozitivně ovlivnila kvalitu jejich života. To znamená, že ačkoli se efekt neprokázal jednoznačně v testových technikách, pacienti se subjektivně cítili lépe (Rosti-Otajärvi E. et al., 2013). Výsledek této studie nás vede k zamyšlení, zda je trénink skutečně málo efektivní a nebo zda mohou být příčinnou těchto výsledků i jiné faktory. Mezi tyto faktory jistě patří otázka volby diagnostických testů. To znamená dostatečná citlivost zaměřená na zkoumanou oblast. Dále pak zaměření, struktura a četnost tréninku, aby byl dostatečně účinný. Další studie ukázaly nutnost brát v úvahu i fakt, že u zdravých jedinců plasticita reprezentuje základní vývojovou schopnost mozku, učení a paměti. V souvislosti s RS tento termín zahrnuje molekulární, synaptické buněčné události a dokonce reorganizaci mozkové kůry nebo vláken, které vedou k obnovení funkce po akutním nebo chronickém poškození.

Při diagnostice kognitivního deficitu se stále častěji využívá i MR, která poukazuje na korelaci mezi umístěním plaků zejména v bílé hmotě mozkové a typem kognitivního deficitu. Například plaky v oblasti frontálního laloku se projevují poruchami exekutivních funkcí. Objevení se plaků v této oblasti však ještě neznamená, že se projeví i porucha exekutivních funkcí. A naopak někdy můžeme v klinickém obraze tuto poruchu sledovat i bez potvrzení na MR. V tomto směru musí být brán v úvahu i fakt, že MR má i svá omezení, a to především v možnostech hodnocení pouze viditelných demyelinizačních změn, zatímco ty lidským okem nerozlišitelné zůstávají opomíjeny.

Jako velice slibná metoda pro hodnocení této teorie se jeví vyšetření magnetickou resonancí (MR), pro zjištění plasticity mozku vyšetření funkční magnetickou rezonancí (fMRI) a zobrazování difuzních tenzorů (DTI) (Giacomini et al., 2008). Použitím těchto pokročilých metod MRI techniky bylo nedávno prokázáno, že plasticita a funkčně relevantní dlouhodobé reorganizační procesy jsou zachovány

i ve většině pokročilých stádiích onemocnění, a že tyto jevy jsou funkčně důležité pro udržení motorických a kognitivních funkcí. Nicméně je dosud jen málo studií, které by zkoumaly mechanismy cílené rehabilitace takto daleko. Dalším nedostatkem je, že dostupné studie zatím poskytují roztříštěné a neúplné údaje, a to navzdory skutečnosti, že je v povědomí odborníků, že kognitivní i motorická rehabilitace má klíčovou roli v péči o pacienty s RS.

Cílem naší studie tedy bylo navázat na výše zmiňovanou potřebu objektivního výzkumu a snažit se potlačit všechny známé negativní efekty předchozích studií vedoucích k neprokazatelným výsledkům.

Výchozím požadavkem tedy pro nás bylo vytvořit studii s takovým počtem pacientů, který umožňoval současně prokazatelné statistické vyhodnocení a zároveň umožňoval použití širokého spektra testovacích technik. Citované studie vycházely vždy buďto z nízkého počtu pacientů, který umožňuje jen velmi neprokazatelné kvantitativní vyhodnocení (Bissart H et al., 2013) nebo při vysokém počtu pacientů zase realizovaly vyšetření jen omezenou škálou testovacích prostředků, čímž jsou jejich závěry ovlivněny. Například využití jen sebeposuzovacích škál neprokazuje objektivní stav pacienta, ale jen reflektuje jeho vlastní posouzení situace ovlivněné tím, že se mu někdo věnuje (Stuifbergen A. et al., 2011). Bylo tedy nutné vyhodnotit, jak velký zvolíme vzorek tak, aby na jednu stranu byl dostatečně velký pro statistické vyhodnocení a zároveň, aby mohlo být provedeno kvalitní neuropsychologické vstupní i výstupní vyšetření u kontrolní i experimentální skupiny. A bylo nutné vzít v úvahu časovou náročnost tohoto vyšetření. Kombinací potřeb pro statistické vyhodnocení a současně možností uplatnění široké škály testovacích prostředků jsme dospěli k zamýšlenému počtu pacientů mezi 20ti až 30ti v obou skupinách.

Četnost a délka tréninkových sezení se ukazuje jako jeden z dalších faktorů, které mají zásadní vliv na efektivitu tréninku. Při trénování jedenkrát týdně je vykazováno zlepšení jen v některých funkcích. Např. Tesar a kolektiv uvádí signifikatní zlepšení v exekutivních funkcích a vizuoprostorových schopností, ale bez signifikantního zlepšení v oblasti paměti a únavy (Tesar N. et al., 2005). Dle studie Rosti-Otajarvi, Mantynen a kolektiv dokonce došlo k pozitivnímu efektu rehabilitace kognitivních funkcí na vnímané kognitivní poruchy. A bylo zaznamenáno i snížení depresivity a únavy. Avšak výsledky byly ověřovány jen na sebeposuzovacích stupnicích (Rosti-Otajaväri E., et al., 2013). Naopak při tréninku 3-6x/týdně po dobu 6-12 týdnů se zlepšení projevuje v celé řadě kognitivních funkcí (Brenk A et al., 2008; Shatil E. et al., 2010). U některých bylo zjištěno dokonce i zlepšení v aktivitách denního života (Stuifbergen A. et al., 2011;Rosti-Otajaväri E., et al., 2014), a zlepšení v oblasti emotivity. (Brenk A et al., 2008; Mattioli F. et al., 2010; ParisiL. et al., 2014) Po prostudování předchozích studií, které byly zařazeny do systematického přehledového článku

(Mitolo et al., 2015;(Magalhães et al., 2014) jsme stanovili trénink na 4x týdně/ 30 minut po dobu osmi po sobě jdoucích týdnů. Celkově tedy proběhlo 32 tréninkových sezení v předem stanovené dny a s přesně zadaným tréninkovým plánem. Délka tréninku byla zvolena tak, aby bylo možné dojít k pozitivním a zároveň ověřitelným výsledkům. V úvahu jsme také brali studie, které sice prokazují subjektivní pocit zlepšení, ale nejsou prokázány objektivně, jako tomu bylo ve studii De Luca a kolektiv. Trénink uváděný v této studii se jeví krátký a málo intenzivní. De Luca J. et al., 2011) Domníváme se, že použitá délka a intenzita tréninku 1x týdně 60 minut nemůže vést k měřitelnému objektivnímu zlepšení, nicméně subjektivní vnímání jednotlivých pacientů může být i při takovém tréninku pozitivně ovlivněno. Může to být ovlivněno i tím, že je jim poskytnuta větší pozornost zdravotnického personálu, mají pocit, že pro sebe aktivně něco dělají a tím se zlepšuje i jejich psychická pohoda. Faktem však zůstává, že na jednu stranu frekvence 1x/ týdně se jeví jako nedostatečná a také to, že 60 minutový trénink není vhodný vzhledem k zvýšené únavnosti a poruchám v oblasti koncentrace pozornosti u pacientů s RS. To znamená, že hodinový trénink je příliš dlouhý a tím i neefektivní. Na základě porovnání jednotlivých studií jsme dospěli k cílové době tréninku v rozsahu a četnosti cca 4x týdně po dobu 30 minut a to po dobu alespoň dvou měsíců.

Jednotlivé studie používají různé počítačové tréninkové programy. Například studie Messinis a kolektiv (Messinis L. Et al., 2017) vyhodnocuje pozitivní výsledky za použití počítačového programu RehaCom.

Při výběru software, který měl být užit ve studii, jsme brali v úvahu několik faktorů. Důležité pro nás bylo, aby byl v českém jazyce a byl tak využitelný pro všechny věkové skupiny. Zároveň jsme brali v úvahu cenovou dostupnost a v neposlední řadě samozřejmě zaměření na kognitivní funkce, které jsme u pacientů chtěli posilovat a trénovat. Zvolený software Happy neuron Brain Jogging je navíc uživatelsky velmi přívětivý a motivující pro pacienty je i to, že součástí programu je popis nejen úkolů, ale i kognitivních funkcí, které jsou trénovány, a graficky i číselně je zaznamenáván pokrok při tréninku. Je to vlastně jakýsi „osobní trenér“, který ukazuje zlepšování. Není sice dostatečně validní pro posouzení objektivního výkonu a nemůže tak v žádném případě nahradit neuropsychologické vyšetření v závěru tréninku, ale pro pacienty má motivační charakter. Při závěrečném hodnocení se potvrdila správnost výběru tohoto softwaru, neboť pacienti vnímali a hodnotili samotný trénink velmi pozitivně. Využití software Happy neuron Brain Jogging se ukázalo jako velmi užitečné pro správné naladění pacientů a pro dodržování domluvených parametrů tréninku i mimo samotná sezení s terapeutem. Pacienti software vnímali jako uživatelsky příjemný, dostali instrukci vnímat trénink spíše jako zábavu než rehabilitaci a jako možnost aktivně se podílet na zlepšení svého stavu. Toto doporučení bylo bez problémů akceptováno.

Výsledky tréninku byly zaznamenávány vždy ihned po ukončení tréninkové jednotky s pomocí speciálně vyvinuté webové aplikace. Tato aplikace vznikla ve spolupráci s Fakultou aplikovaných věd v Plzni a byla brána v úvahu zejména snadná dostupnost a přehlednost stránek pro uživatelské pohodlí účastníků studie. Zásadní výhodou bylo, že examinátoři mohli denně sledovat průběh tréninku. V případě, že se ukázal výpadek v předepsaném tréninku, byl daný pacient kontaktován. Tím bylo zajištěno důsledné dodržení předepsaných podmínek tréninku. Pravidelnost a dostatečná četnost tréninku, jak je uvedeno výše, je vnímána jako naprosto zásadní požadavek pro efektivnost tréninku a tímto opatřením mohly být tyto faktory zajištěny.

Velká pozornost byla věnována sestavení testové baterie. Záměrem bylo sestavit ji tak, aby byla cílená na trénované funkce a zároveň byla dostatečně citlivá i na změny u pacientů s mírným kognitivním deficitem, u kterých jsme předpokládali, že by efekt léčby mohl být největší, a to i vzhledem k prognóze onemocnění a perspektivě stabilizace kognitivních funkcí či dokonce jejich zlepšení. Vzhledem ke zkušenosti z předešlých studií, kdy pozitivní výsledky byly zjištěny jen v rámci testových metod a nikoli v rámci subjektivního hodnocení (Chiaravalloti N. et al., 2008) a nebo naopak jen v rámci sebehodnocení pacientů (O´Brein A., et al., 2008), byly do baterie pečlivě zvoleny testové techniky i sebeposuzovací škály a dotazníky. Zahrnuty byly i techniky zaměřené na možné změny v oblasti emotivity. Objektivní část výzkumu přináší kvantitativní ukazatele, subjektivní část pak umožňuje eliminovat placebo efekt měřitelný na kontrolní skupině. To ukazuje i důležitost využití kontrolní skupiny - většina zveřejňovaných studií s kontrolní skupinou pracuje, nicméně placebo efekt se zde ne vždy eliminuje a výsledky experimentální i kontrolní skupiny se v zásadě neliší (Solari et al., 2004). Zahrnuli jsme tedy do výzkumu celou škálu testovacích metod – objektivních (RBANS, TMT atd.) i subjektivních (BDI-II, HAMD, SOS, SP/PP, CFQ).

Zároveň jsme jako nezbytné považovali využít testy, které by mohly být použity již po uplynutí 2 měsíců opakovaně a to s co nejnižším efektem nácviku. V neposlední řadě jsme brali v úvahu nutnost zaměřit se na ty kognitivní funkce, které jsou u pacientů s RS nejvíce ohroženy.

Důležitou součástí vyhodnocení výsledků studie je eliminace practice efektu vznikajícího v důsledku opakovaného neuropsychologického vyšetření. Ten nastává u experimentální i kontrolní skupiny a je měřitelný i u objektivních testovacích metod. Odečtení practise efektu změřeného na kontrolní skupině od výsledků skupiny experimentální teprve ukáže skutečný vliv měřeného kognitivního tréninku.

Pacienti se po dobu studie nepodrobili jiné formě kognitivního tréninku a neužívali kognitiva.

Námi prezentovaná studie statisticky významně prokázala naplnění hypotézy1:

H1: Předpokládáme, že u experimentální skupiny pravidelný a jasně strukturovaný kognitivní trénink, s dostatečnou četností a frekvencí, pozitivně ovlivní kognitivní funkce, a to signifikantně významně. Konkrétně dojde k zlepšení v oblasti pozornosti a paměťových funkcí.

Statisticky zpracované výsledky prokazují celkové signifikatní zlepšení experimentální skupiny v celkové testové baterii RBANS i v dalších objektivních technikách. Zlepšení je statisticky prokazatelné – a to i při započtení practise effectu změřeného u kontrolní skupiny. Pacienti v kontrolní skupině po odečtení practise a placebo efektu neukazují žádnou statisticky významnou změnu.

Současně je nutné podotknout, že ne každá testovací technika prokáže měřitelný efekt. Kdybychom pro ověření výsledků studie použili pouze testy z kapitoly „sebeposuzovací škály a další kognitivní testy" – například CFQ, výsledek by byl neprokazatelný a studie by nedosáhla svého cíle.

K největšímu zlepšení s nejvyšší mírou statistické prokazatelnosti došlo dle R-BANS v oblastech bezprostřední paměti a vizuoprostorové koordinace a dle TMT v oblasti pozornosti. Tento fakt může mít několik důvodů. Zlepšení v oblasti pozornosti a bezprostřední paměti může souviset s tím, že tyto kognitivní funkce jsou nutné pro řešení většiny kognitivních úkolů a jsou tedy nejčastěji trénovanými kognitivními funkcemi. Významné zlepšení v oblasti vizuomotorické koordinace může být ovlivněno tím, že použitá softwarová technika Happy Neuronu a zvolené úkoly byly zaměřené na spíše grafické objekty nežli čistě verbální a akustické. Nemáme však nástroj, který by toto tvrzení jednoznačně potvrdil a nebylo to ani předmětem studia.

Výsledky studie ukazují pozitivní efekt neuropsychologické rehabilitace u pacientů s RS a to při pravidelném tréninku 4x/týdně po dobu 8 po sobě následujících týdnů při jasně strukturovaném tréninkovém plánu.

## Limity práce

Snaha o současnou eliminaci placebo efektu a practise effectu zmíněná v diskusi ukazuje, že pro přesnější vyhodnocení výsledků kognitivního tréninku by bylo užitečné zahrnout tři skupiny pacientů – experimentální, tzv. placebo skupinu, která by byla udržována v určitém kontaktu s výzkumem a skupina kontrolní zcela bez kontaktu s prováděným výzkumem. V naší studii uváděná kontrolní skupina by v ideálním případě hrála roli placebo skupiny. Porovnání výsledků placebo skupiny a skupiny kontrolní (zcela bez kontaktu) by umožnilo cílenou eliminaci placebo efektu z practise efektu. Practise efect vnímáme jako vliv

nácviku vzniklý během testování, který se projevuje u experimentální i kontrolní skupiny a jako takový by měl být eliminován. Jeho vliv ale musí být očištěn právě o výše zmíněný placebo efekt.

Studie rovněž neobsahuje follow-up vyšetření. To by bylo užitečné pro prokázání (či vyvrácení) trvalého efektu změřeného zlepšení kognice jednotlivých pacientů.

## 2.6. Závěr

Studie posledních let jednoznačně ukazují nutnost multioborového přístupu k pacientům s Roztroušenou sklerózou multiplex a zároveň nezbytnost přesné neuropsychologické diagnostiky jako podkladu pro další rehabilitaci kognitivních funkcí. Výsledky předložené studie ukazují pozitivní efekt neuropsychologické rehabilitace u pacientů s RS při výše popsaném a jasně strukturovaném tréninku. Statisticky zpracované výsledky prokazují zlepšení experimentální skupiny v celkové testové baterii RBANS i v dalších objektivních technikách. Zlepšení je statisticky prokazatelné – a to i při započtení practise effectu změřeného u kontrolní skupiny. K největšímu zlepšení došlo v oblastech bezprostřední paměti, vizuoprostorové koordinace a pozornosti.

Závěrem lze tedy konstatovat, že rehabilitace kognitivních funkcí má pozitivní efekt u pacientů s RS za předpokladu, že jsou splněna určitá kritéria a to jak v rámci diagnostického procesu, tak zejména v rámci tréninkového programu. Jako zcela zásadní se jeví nejen jeho dostatečná četnost, ale i rozložení v čase. V naší studii se osvědčil trénink 4x/týdně v rozsahu 30 min na jedno tréninkové sezení. Kratší doba se nejeví efektivní a delší, vzhledem k zvýšené únavnosti a potížím v oblasti koncentrace paměti u pacientů s RS, také ne. Jako důležitý faktor tréninku vnímáme i použitý software. V našem případě byl použit Happy Neuron Brain Jogging. Pacienti jej hodnotili jako uživatelsky příjemný a zajímavý. Jeno nespornou výhodu je, že existuje v českém jazyce a je tak určený širokému spektru pacientů a zároveň je pro ně i finančně dostupný. Z našeho hlediska splňoval požadavky pro trénování funkcí, na které byl cílený náš projekt. Pacientům byl ponechán ve formě CD, s kterými dál mohli individuálně pokračovat v tréninku i po skončení projektu. Zajímavou otázkou pro další výzkum je jistě dlouhodobý efekt takovéhoto tréninku.

Předpokládáme, že pozitivní efekt zkoumané rehabilitace může mít značný vliv v oblasti zvyšování kvality života pacientů a v zlepšení možnosti jejich pracovního uplatnění. Toto je však zapotřebí potvrdit ve studiích zaměřených na kvalitu života pacientů.

## 3. Seznam použité literatury


AMATO MP, ZIPOLI V, PORTACCIO E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci,* 2006, 25(1–2): 41–46.

AMBLER Z, RŮŽIČKA E, BEDNAŘÍK J. *Klinická neurologie*. Praha: Triton 2010. ISBN 978-80-7387-389-9.

BAGBY, R. M., A. G. RYDER, D. R. SCHULLER & M. B. MARSHALL. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *American Journal of Psychiatry*, 2004, 161, 2163-2177.

BANDION K, BAUMHACKL U, TESAR N. Efficacy of a neuropsychological training programme for patients with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr,* 2005, 117(21–22): 747–754.

BECK, A. T., R. A. STEER & G. K. BROWN. *Beck depression inventory-II.* San Antonio, 1996, 78, 490-8.

BENDER, R., & MICHAEL, D. (2007). *CDC-Funded Pilot Study Shows Significant Brain Activity Improvement.* In The Center for Disease Control. [cit. 2012-04-28] Dostupné z http://www.happy-neuron.com/science /brain-science-research.

BENEDICT RH. Integrating cognitive function screening and assessment into the routine care of multiple sclerosis patiens. *CNS Spectr,* 2005; 10(5): 384–391.

BOESCHOTEN, R. E., J. DEKKER, B. M. UITDEHAAG, C. H. POLMAN, E. H. COLLETTE, P. CUIJPERS, A. T. BEEKMAN & P. VAN OPPEN. Internet-based self-help treatment for depression in multiple sclerosis: study protocol of a randomized controlled trial., 2012, *BMC Psychiatry*, 12, 137.

BRENK, A., K. LAUN & C. G. HAASE. Short-term cognitive training improves mental efficiency and mood in patients with multiple sclerosis, 2008, *Eur Neurol*, 60, 304-9.

BRISSART, H., M. LEROY, E. MORELE, C. BAUMANN, E. SPITZ & M. DEBOUVERIE. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis, 2013, *Neurocase*, 19, 553-65.



BRISSART, H., M. LEROY, E. MORELE, C. BAUMANN, E. SPITZ & M. DEBOUVERIE. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis, 2013, *Neurocase*, 19, 553-65.



BROADBENT, D. E., P. F. COOPER, P. FITZGERALD & K. R. PARKES. The cognitive failures questionnaire (CFQ) and its correlates, 1982, *British journal of clinical psychology*, 21, 1-16.

CROISILE, B., REILHAC, G., BÉLIER, S., NOIR, M., & TARPIN-BERNARD, F. (2008). *Brain Training Influence on Cognitive Function Effectiveness at Boiron Labs*. In Centre

Mémoire de Ressources et de Recherche de Lyon. [cit. 2012-10-15] Dostupné z http://www.happy-neuron.com/science/brain-science-research.

ČERMÁKOVÁ R, RODRIGUEZ M, PREISS M. Rehabilitace kognitivních funkcí on-line: možnosti programu cognifit, *Psychiatrie,* 2010; 14(3): 76–79.

DELUCA, J. & NOCENTINI, U. Neuropsychological, medical and rehabilitative management of persons with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*, 2011, 29, 197-219.

DELUCA, J. & NOCENTINI, U. Neuropsychological, medical and rehabilitative management of persons with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*, 2011, 29, 197-219.

DRAGOMIRECKA, E., LENDERKING W, R, MOTLOVA, L, GOPPOLDOVA, E, & ŠELEPOVA, P. A brief mental health outcomes measure: Translation and validation of the Czech version of the Schwartz Outcomes Scale-10. *Quality of Life Research*, 2006, 15, 307-312.

DUNNING, T. Happy neuron launches online brain games. *Activities, Adaptation & Aging,* 2007; 31(4): 59–60.

DUŠÁNKOVÁ, J, HAVRDOVÁ, E. Psychiatrická problematika u sclerosis multiplex. *Neurol Prax.* 2006; 4: 201–204.

DUŠÁNKOVÁ, J, HAVRDOVÁ, E. Psychiatrická problematika u slerosis multiplex, *Neurol.pro Praxi*, 2006; 4: 192-194

FINK, F, RISCHKAU, E, BUTT, M, KLEIN, J, ELING, P, HILDEBRANDT, H. Efficacyof an executive function intervention programme in MS. *Mult Scler* 2010; 16(9): 1148–1151. doi: 10.1177/1352458510375440.

FOARE. (2007). HAPPYneuron PRO at Jardins de Sophia. [cit. 2012-10-15] Dostupné z http://www.happy-neuron.com/science/brain-science-research.

GIACOMINI, P, S. & ARNOLD, D, L. Non-conventional MRI techniques for measuring neuroprotection, repair and plasticity in multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*, 2008, 21, 272-277.

HAVRDOVÁ, E. a kol. *Roztroušená skleróza v praxi.* Galén, Praha 2015. ISBN 9788074921896.

HAVRDOVÁ, E. a kol., *Roztroušená skleróza*. Mladá Fronta a.s., 2013, ISBN 978 -80-204-3154-7

HAVRDOVÁ, E. Roztroušená skleróza. *Cesk Slov Neurol N,* 2008; 71/104(2): 121–132.

HOLMEROVÁ, I.et al., (2007). *Cvičte si svůj mozek 2*., Pfizer, spol. s. r. o. Praha 2007.

CHIARAVALLOTI, N, DE LUCA, J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7(12): 1139–1151. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70259-X.

CHIARAVALLOTI, N, D, DELUCA, J, MOORE, N, B, RICKER, J. Treating learning impairments improves memory performace in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Mult Scler*, 2005; 11(1): 58–68.

CHIARAVALLOTI, N, D & DELUCA, J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet*, 2008, Neurol, 7, 1139-51.

CHMELAROVA, D, AMBLER, Z, DOSTAL M, & VOBORILOVA, V. Cognitive Rehabilitation in Patients with Multiple Sclerosis. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 2014, 77, 677-683.

CHMELAROVA, D. Rehabilitace kognitivních funkcí. Současné trendy v rehabilitaci pacientů s roztroušenou sklerózou. Neurol. praxi 2016; 17(Suppl.4): 62-69. ISBN: 978-80-7471-172-5.

JONSSON, A, KORFITZEN, E, M, HELTBERG, A, RAVNBORG, M, H, BYSKOV-OTTOSEN, E. Effects of neuropsychological treatment in patientswith multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand,* 1993; 88(6): 394–400.

KEŘKOVSKÝ, M, ŠTOURAČ, P, BEDNAŘÍK, P, VLČKOVÁ, E, OBHLÍDALOVÁ, I. Imaging techniques to evaluate morphological correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis patients. *Cesk Slov Neurol N,* 2012; 75/108(2): 170–178.

LANGDON, D. Kognition in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2011; 24(3): 244–249. doi: 10.1097/WCO.0b013e328346a43b.

LINCOLN, N, B, DENT, A, HARDING, J, WEYMAN, N, NICHOLL, C, BLUMHARDT, L, D et al. Evalution of cognitive assessment and cognitive interventionfor people with multiplesclerosis. *J Neuro Neurosurg Psychiatry,* 2002; 72(1): 93–98.

LIPPERTOVÁ-GRÜNEROVÁ, M. *Neurorehabilitace*. Galén, Praha 2005, ISBN 80-7262-317-6.

KULIŠŤÁK, P. Využití počítačů v neuropsychologické diagnostice. *Trendy v medicíně*, 2002, ročník 4, 2002 číslo 1, str.37-44.

MAGALHÃES, R., ALVES, J, THOMAS, R, E, CHIARAVALLOTI, N, GONÇALVES, Ó, PETROSYAN, A & SAMPAIO, A. Are cognitive interventions for multiple sclerosis effective and feasible? Restor Neurol Neurosci, 2014, 32, 623-38.

MÄNTYNEN, A, ROSTI-OTAJÄRVI, E, KOIVISTO, K, LILJA, A, HUHTALA, A & HÄMÄLÄINEN, P. Neuropsychological rehabilitation does not improve cognitive performance but reduces perceived cognitive deficits in patients with multiple sclerosis: a randomised, controlled, multi-centre trial. *Mult Scler*, 2014, 20, 99-107.

MAŇASOVÁ, K. Počítačová rehabilitace kognitivních funkcí: možnosti programu Happy Neuron Brain Jogging. *Psychologie pro praxi,* 2014, 3-4/2014, XLIS, 133-141.

MATTIOLI, F, STAMPATORI, C, ZANOTTI, D, PARRINELLO, G, CAPRA, R. Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2010; 288(1–2): 101–105. doi: 10.1016/j.jns.2009.09.024.

MATTIOLI, F., FLAVIA, M, STAMPATORI, C, ZANOTTI, D, PARRINELLO, G, & CAPRA, R. Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2010, 288, 101-5.

MÄURER, M, ORTLER, S, BAIER, M, MEERGANS, M, SCHERER, P, HOFMANN, W, E et al. Randomised multicentre trial on safety and efficacy of rivastigmine in cognitively impaired multiple sclerosis patients. *Mult Scler,* 2013;19(5): 631–638. doi: 10.1177/1352458512463481.

MIŇHOVÁ, J, LOVASOVÁ, V. *Psychopatologie: pedagogické, právní a sociální aspekty*. . Aleš Čeněk, Plzeň 2018. ISBN 978-80-7380-721-4.

MITOLO, M, VENNERI, A, WILKINSON, I, D, & SHARRACK, B. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: A systematic review. *J Neurol Sci*, 2015, 354, 1-9.

MORROW, S, WEINSTOCK-GUTTMAN, B, MUNSCHAUER, F, HOJNACKI, D, BENEDICT, R. Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis, cross-sectional and longitudional analysis. *Mult Scler,* 2009; 15(8): 998–1005. doi: 10.1177/1352458509106213.

O'BREIN, A, R, CHIARAVALLOTI, N, GOVEROVERY, Y, DE LUCA, J. Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* ,2008; 89(4): 761–769. doi: 10.1016/j.apmr.2007.10.019.

O'CARROLL, C, B, WOODRUFF, B, K, LOCKE D, E, HOFFMAN-SNYDER, C, R, WELLIK, K, E, THAERA, G, M, et al. Is donepezil effective for multiple sclerosis-related cognitive dysfunction? A critically appraised topic. *Neurologist* ,2012; 18(1): 51–54. doi: 10.1097/NRL.0b013e31823fa3ba.

PARISI, L., ROCCA, M, A, MATTIOLI, F, COPETTI, M, CAPRA, R, VALSASINA, P, STAMPATORI, C, & FILIPPI, M. Changes of brain resting state functional connectivity predict the persistence of cognitive rehabilitation effects in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2014, 20, 686-94.

PENNER, I, K, SASTRE-GARRIGA, J. One step forward in the quest for evidence of the efficacy of cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2014; 20(1): 2. doi: 10.1177/1352458513510982

PREISS, M, KUČEROVÁ, H, FANFRDLOVÁ, Z, JAVŮRKOVÁ, A, KLEMPÍŘ, J, KRIVOŠÍKOVÁ, H, et al. *Neuropsychologie v neurologii*. 1. vyd. Praha: Grada 2006. ISBN: 80-247-0843-4.

PREISS, M. Krátkodobá efektivita trénování paměti. *Psychiatrie*, 2010; 14(1): 22–26.

PREISS, M. Rehabilitace kognitivních funkcí on-line: možnosti programu Cognifit. *Psychiatrie,* 2010; 14: 77–80.

PROSPERINI, L, PIATTELLA, M, C, GIANNÌ, C, & PANTANO, P. Functional and Structural Brain Plasticity Enhanced by Motor and Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis. *Neural Plast*, 2015, 481574.

RANDOLPH, C. Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS). *Psychological Corporation San Antonio*, TX, 1998.

REITAN, R, M. Trail Making Test: Manual for administration and scoring. Reitan Neuropsychology Laboratory. 1986.

ROSTI-OTAJÄRVI, E, MÄNTYNEN, A, KOIVISTO, K, HUHTALA, H, HÄMÄLÄINEN, P. Neuropsychological rehabilitation has beneficial effects on perceived cognitive deficits in multiple sclerosis during nine-month follow-up. *J Neurol Sci,* 2013; 334(1–2): 154–160. doi: 10.1016/j.jns.2013.08.017.

SHATIL, E, METZER, A, HORVITZ, O, & MILLER, A. Home-based personalized cognitive training in MS patients: a study of adherence and cognitive performance. *NeuroRehabilitation*, 2010, 26, 143-53.

SOLARI, A, MOTTA, A, MENDOZZI, L, PUCCI, E, FORNI, M, MANCARDI, G, et al. Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis: a randomized, double-blind controlled trial. *J Neurol Sci*, 2004; 222(1–2): 99–104.

STUIFBEREGN, A, K, BECKER, H. A randomized controlled trail of cognitive rehabilitation intervenionfor person with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2012; 26(10): 882–893. doi: 10.1177/0269215511434997.

STUIFBERGEN, A, BECKER, H, MORGAN, S, MORRISON, J, PEREZ, F. Home-based computer-assisted cognitive training: feasibility and perceptions of people with multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2011; 13(4): 189–198.

TALÁB R. a kol. Roztroušená skleróza u dětí a adolescentů. *Acta medicinae*, 8. Ročník, 1/2019.

VACHOVÁ, M, DUŠÁNKOVÁ, J, ZÁMEČNÍK, L. Symptomatická léčba roztroušené sklerózy. *Neurol Prax* 2008; 9(4): 226–231.

VANĚČKOVÁ, M, SEIDL, Z, KRÁSENSKÝ, J, HORÁKOVÁ, D, HAVRDOVÁ, E, NĚMCOVÁ, E et al. Naše zkušenosti s MR monitorováním pacientů s roztroušenou sklerózou v klinické praxi. *Cesk Slov Neurol* N, 2010; 73/106(6): 716–720.

VIANIN, P. Rehabilitation software program for schizophrenia patients. [cit. 2012-10-15] Dostupné z http://www.happy-neuron.com/science/brain-science-research. (2009).

VOGT, A, KAPPOS, L, CALABRESE, P, STÖCKLIN, M, GSCHWIND, L, OPWIS, K, et al. Working memory training in patients with multiple sclerosis: comparison of different

training schedules. *Restor Neurol Neurosci,* 2009; 27(3): 225–235. doi: 10.3233/RNN-2009-0473.

WAIDINGEROVÁ, I, STEINOVÁ, D, PREISS, M. Subjektivní efektivita kombinovaného tréninku u seniorů se šestiměsíčním odstupem. *Psychiatrie* 2010; 16(1): 4–7.

# 4. Přílohy

## 4.1. Obecné pokyny k trénování

**Obecné pokyny k trénování:**

Identifikační číslo:

Heslo:

Adresa web stránek pro zapisování tréninku: http://rscviceni.cz/

Rozpis tréninku:

Pondělí, středa, pátek, neděle – vždy nejprve povinná cvičení dle přiloženého rozpisu

- každé vždy 3x (to je celkem 6 cvičení)
- ve zbylém čase cvičení dle vlastního výběru do celkového času tréninku 30 min
- náhradní termíny: úterý, čtvrtek , sobota

- trénujte pravidelně dle rozpisu
- v případě, že nemůžete trénovat dle rozpisu, využijte náhradní termín, netrénujte dvakrát v jeden den, pokud je to nevyhnutelné,proveďte jeden trénink dopoledne a jeden odpoledne, a to jen ve výjimečných případech
- zapisujte pravdivě a přesně do tabulek na webu vždy hned po skončení tréninku
- netrénujte v době těsně před spaním
- v době následujících 8mi týdnů, v kterých probíhá sledování trénování pomocí Happy neuronu, nevyužívejte jiných programů pro trénování kognitivních funkcí, pokud je to možné vyhněte se i hraní flashových her na PC a mobilním telefonu

Pokyny k cvičením:

- při seznamování se s novým cvičením začínejte vždy na nejnižší úrovni
- trénujte nejprve přeskepsané úkoly a po jejich splnění trénujte dle své volby do celkové doby 30 min (čas nepřekračujte, případně jen o několik minut, pokud máte rozehrané cvičení)
- využívejte pokynů trenéra, při nejasnostech kontaktujte zadavatele cvičení (Mgr. Chmelařová, Mgr. Valouchová)

- pokud je to možné (tzn. dle pokynů trenéra nebo v případě, že se svým výkonem blížíte průměru na grafickém znázornění) zvyšujte si obtížnost. Usilujte o zvyšování obtížnosti.

Důležité:

- **Pokud vám cvičení z počátku nejde, NEZOUFEJTE - kdyby vám všechno šlo hned od počátku, tak není co trénovat ;o)**
- **Každý máme nadání na něco jiného, takže některá cvičení vám půjdou snáze a některá budete vnímat jako obtížnější.**
- **Berte trénování jako hru, nejde o výkon za každou cenu. Pokud budete v dobré psychické pohodě, bude se vaše výkonnost více zvyšovat.**
- **V tréninku je důležité co největší množství opakování daných cvičení (to znamená, že nemusíte trénovat všechna cvičení, ale raději několik co nejvícekrát)**
- **Důležité je také zvyšování obtížnosti.**

## 4.2. Tabulka pro zápis tréninku

| pořadí nácviku | oblast | cvičení | |
|---|---|---|---|
| 1 | II. Prohlubování koncentrace | Na lovu berušek 3x | |
| | I. Stimulace paměti | Čertovina 3x | |
| 2 | II. Prohlubování koncentrace | Na lovu berušek 3x | |
| | IV. Zdokonalování logického myšlení | Hanojské věže 3x | |
| 3 | I. Stimulace paměti | Barvy a tvary | |
| | IV. Zdokonalování logického myšlení | Seřaď čísla | |
| 4 | II. Prohlubování koncentrace | Pekelně se soustřeďte | |
| | I. Stimulace paměti | Barvy a tvary | |
| 5 | I. Stimulace paměti | Věci kde jste | |
| | II. Prohlubování koncentrace | Na lovu berušek | |
| 6 | II. Prohlubování koncentrace | Tanec světlušek | |
| | I. Stimulace paměti | Čertovina | |
| 7 | II. Prohlubování koncentrace | Na lovu berušek | |
| | V. Zlepšování vizuálně-prostorové orientace | Obratem ruky | |
| 8 | I. Stimulace paměti | Věci kde jste | |
| | III. Rozšiřování slovní zásoby | Doplňovačka | |
| 9 | II. Prohlubování koncentrace | Pekelně se soustřeďte | |
| | IV. Zdokonalování logického myšlení | Hanojské věže | |
| 10 | I. Stimulace paměti | Barvy a tvary | |
| | II. Prohlubování koncentrace | Tanec světlušek | |
| 11 | II. Prohlubování koncentrace | Na lovu berušek | |
| | IV. Zdokonalování logického myšlení | Seřaď čísla | |
| 12 | I. Stimulace paměti | Čertovina | |
| | V. Zlepšování vizuálně-prostorové orientace | Obratem ruky | |
| 13 | I. Stimulace paměti | Věci kde jste | |
| | III. Rozšiřování slovní zásoby | Šaráda | |
| 14 | I. Stimulace paměti | Barvy a tvary | |
| | II. Prohlubování koncentrace | Na lovu berušek | |
| 15 | II. Prohlubování koncentrace | Tanec světlušek | |
| | IV. Zdokonalování logického myšlení | Hanojské věže | |
| 16 | I. Stimulace paměti | Čertovina | |
| | II. Prohlubování koncentrace | Na lovu berušek | |
| 17 | I. Stimulace paměti | Věci kde jste | |
| | IV. Zdokonalování logického myšlení | Seřaď čísla | |
| 18 | II. Prohlubování koncentrace | Tanec světlušek | |
| | I. Stimulace paměti | Barvy a tvary | |
| 19 | II. Prohlubování koncentrace | Na lovu berušek | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 19 | V. Zlepšování vizuálně-prostorové orientace | Obratem ruky | |
| 20 | IV. Zdokonalování logického myšlení | Hanojské věže | |
| | IV. Zdokonalování logického myšlení | Seřaď čísla | |
| 21 | II. Prohlubování koncentrace | Pekelně se soustřeďte | |
| | I. Stimulace paměti | Věci kde jste | |
| 22 | I. Stimulace paměti | Barvy a tvary | |
| | III. Rozšiřování slovní zásoby | Doplňovačka | |
| 23 | II. Prohlubování koncentrace | Na lovu berušek | |
| | IV. Zdokonalování logického myšlení | Hanojské věže | |
| 24 | I. Stimulace paměti | Čertovina | |
| | II. Prohlubování koncentrace | Tanec světlušek | |
| 25 | II. Prohlubování koncentrace | Na lovu berušek | |
| | I. Stimulace paměti | Barvy a tvary | |
| 26 | IV. Zdokonalování logického myšlení | Hanojské věže | |
| | II. Prohlubování koncentrace | Pekelně se soustřeďte | |
| 27 | II. Prohlubování koncentrace | Na lovu berušek | |
| | III. Rozšiřování slovní zásoby | Šaráda | |
| 28 | I. Stimulace paměti | Barvy a tvary | |
| | IV. Zdokonalování logického myšlení | Seřaď čísla | |
| 29 | III. Rozšiřování slovní zásoby | Doplňovačka | |
| | II. Prohlubování koncentrace | Na lovu berušek | |
| 30 | I. Stimulace paměti | Barvy a tvary | |
| | III. Rozšiřování slovní zásoby | Šaráda | |
| 31 | II. Prohlubování koncentrace | Pekelně se soustřeďte | |
| | IV. Zdokonalování logického myšlení | Hanojské věže | |
| 32 | I. Stimulace paměti | Barvy a tvary | |
| | V. Zlepšování vizuálně-prostorové orientace | Obratem ruky | |
| | | | |

## 4.3. Separáty vybraných článků

proLékaře.cz | 24.4.2020



# Rehabilitace kognitivních funkcí u pacientů s roztroušenou sklerózou

## Cognitive Rehabilitation in Patients with Multiple Sclerosis


### Souhrn

Postižení kognitivních funkcí (KF) je ve všech fázích roztroušené sklerózy (RS) důležitým prediktorem kvality života a je nejčastější příčinou ztráty zaměstnání. Deficit mívá nejběžněji charakter mírné kognitivní poruchy a jeho projevy jsou velmi variabilní, a proto je důležitá přesná neuropsychologická diagnostika. Mírný kognitivní deficit u RS zahrnuje obvykle zpomalení rychlosti zpracování informací, poruchu komplexní pozornosti, paměti a exekutivních funkcí. Minimalizaci dopadů onemocnění může významně ovlivnit rehabilitace kognitivních funkcí. Rehabilitace kognitivních poruch přešla od metody tužka-papír k rehabilitaci pomocí počítačových programů. Uvádíme řadu studií zabývajících se rehabilitací kognitivních funkcí včetně kvantitativních i kvalitativních výsledků jednotlivých studií a sledujeme výsledky rehabilitace v krátkodobém i dlouhodobějším horizontu. Pozitivní efekt rehabilitace se jednoznačně ukazuje v oblasti zvyšování kvality života a snižování deprese. Předmětem diskuze však zůstává, zda se nejedná jen o efekt krátkodobý, a také to, jaké další faktory mohou pozitivní efekt tréninku podpořit.

### Abstract

In all phases of multiple sclerosis (MS), cognitive deficits (CD) are an important predictor of the quality of life and the frequent cause of job loss. The deficits usually have a character of a mild cognitive impairment and their manifestation varies greatly. Therefore, accurate neuropsychological assessment is important. Mild cognitive symptoms in MS usually include problems with the speed of information processing and visual learning, dysfunction of complex attention and executive functions. Rehabilitation of cognitive functions can significantly influence and minimize the impact of the disease. Rehabilitation of cognitive deficits has changed from "pencil-paper" method to computer-program-based rehabilitation. This papers reviews a range of studies dealing with cognitive function rehabilitation, including both quantitative and qualitative results, and both short- and long-term results. The positive effects of rehabilitation are clearly shown by increased quality of life and alleviated depressive symptoms. Further discussion is needed about durability of this effect and what other factors can positively support the training effects.


Tato práce byla částečně podpořena z projektů „NTIS – Nové technologie pro informační společnost", Evropské centrum excelence, CZ.1.05/1.1.00/02.0090, a SGS-2013-029 „Pokročilé výpočetní a informační systémy".

Zvláštní poděkování patří prof. MUDr. Zdeňku Amblerovi za jeho cenné připomínky a konzultace nejen při vzniku tohoto článku, ale po celou dobu mé praxe na Neurologické klinice LF UK a FN Plzeň.

**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.

D. Chmelařová[1,2], Z. Ambler[1], M. Dostal[3], V. Vobořilová[2]

[1] Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň
[2] Psychiatrická klinika LF UK a FN Plzeň
[3] Katedra informatiky a výpočetní techniky FAV ZČU v Plzni

✉ Mgr. Dana Chmelařová
**Psychiatrická klinika**
**LF UK a FN Plzeň**
**Alej Svobody 80**
**300 00 Plzeň**
**e-mail: chmelarova@fnplzen.cz**

Přijato k recenzi: 28. 11. 2013
Přijato do tisku: 12. 7. 2014

http://dx.doi.org/10.14735/amcsnn2014677

### Klíčová slova

roztroušená skleróza – počítačový trénink kognitivních funkcí – magnetická rezonance – neuropsychologická rehabilitace – kognitivní deficit – neuropsychologická diagnostika

### Key words

multiple sclerosis – computerized cognitive training – magnetic resonance – cognitive rehabilitation – cognitive dysfunction – neuropsychological assessment

proLékaře.cz | 24.4.2020



## Úvod

Roztroušená skleróza mozkomíšní (sclerosis multiplex cerebrospinalis, dále RS) je demyelinizační onemocnění postihující centrální nervový systém. Prevalence se v České republice pohybuje okolo 1/1 000 obyvatel. Mírný nárůst incidence je dán zřejmě nejen vlivem lepších a dostupnějších diagnostických metod, ale také vyšším výskytem autoimunitních onemocnění ve vyspělých státech obecně [1].

V patogenezi se předpokládá zásadní účast autoimunitních dějů (útok imunitního systému je veden proti antigenům především bílé hmoty CNS, dochází však i k poškození šedé hmoty). Čím je autoimunitní útok vyvolán, není přesně známo. Jde zřejmě o kombinaci určité genetické vnímavosti na zevní faktory (stres, recidivující a neléčené infekce vedoucí k aktivaci imunitního systému, změny hladin pohlavních hormonů – především v porodním období, patrně i vliv omega-6 nenasycených mastných kyselin a nedostatku vitaminu D v potravě, kouření atd.) [2].

Začíná nejčastěji mezi 20. a 40. rokem života, jehož průměrnou délku zkracuje přibližně o 10 let proti době předpokládaného dožití. Kvalitu života nejvíce snižují bolestivé projevy, únava, spasticita, sfinkterové poruchy a psychické změny včetně kognitivních dysfunkcí různého stupně [3].

Kognitivní poruchy patří k jedněm z hlavních manifestujících se příznaků už v časném stadiu onemocnění RS. Dle neuropsychologických studií dochází ke zhoršení kognitivních funkcí (dále KF) u 50–75 % nemocných [4]. Kognitivní změny se objevují kdykoli v průběhu nemoci (někdy i jako primární symptom). Žádné dvě osoby nemají přesně stejný symptomový profil nebo průběh nemoci. Kromě toho kognitivní poruchy mohou nastat nezávisle na fyzickém postižení, což komplikuje jejich rozpoznání a posouzení [5].

Postižení KF je u pacientů velmi variabilní, kvantitativně i kvalitativně. Pouze 10 % nemocných má značné kognitivní potíže charakteru subkortikální demence, 90 % pacientů je postiženo mírně až středně [6].

Deficit mívá nejčastěji charakter mírné kognitivní poruchy. Postižena bývá zejm. pozornost, rychlost zpracování informací a krátkodobá paměť. Minimalizaci dopadů onemocnění na kvalitu života a sociální uplatnění pacientů může významně ovlivnit kvalitní kognitivní trénink. Metody takového tréninku nejsou v současnosti jednoznačně metodicky ani terapeuticky fixovány a jsou předmětem studií (viz kapitola Rehabilitace kognitivních poruch).

Postižení KF je ve všech fázích RS důležitým prediktorem kvality života související se zdravotním stavem. Omezuje fyzickou nezávislost, schopnost vykonávat každodenní činnosti, přizpůsobivost, zvládání příznaků, dodržování léčby a možnosti rehabilitace [7].

Kognitivní poruchy mají negativní vliv na sociální vztahy i kvalitu života a jsou nejčastější příčinou ztráty zaměstnání. Konkrétně časem postupující pokles výkonnosti v testech pozornosti a verbální paměti se ukázal jako významný prediktor omezení zaměstnanosti [8]. Rehabilitace kognitivních funkcí tedy následně zvyšuje i možnost pracovního uplatnění.

Studie na velkých neselektovaných vzorcích pacientů s RS ukázaly, že prevalence kognitivního postižení se pohybuje v rozmezí 40–70 % [5].

Během posledních 20 let se staly kognitivní problémy, s nimiž se setkávají pacienti s RS, předmětem systematického výzkumu.

## Diagnostika kognitivního deficitu a zobrazovací metody

Klíčovou zobrazovací metodou využívanou při hodnocení korelátu neuropsychologických změn u RS je magnetická rezonance (MR). Její nespornou výhodou je snadná dostupnost vyšetření, vysoká senzitivita, možnost opakování vyšetření bez rizika pro pacienta, a tím i možnost použití v longitudinálním sledování [9]. Vyšetření pomocí konvenční MR má ale svá omezení, a to především možnost hodnocení pouze demyelinizačních změn, zatímco ty lidským okem nerozlišitelné, neboli takzvaná normálně vypadající mozková tkáň (Normal Apparent Brain Tissue, NABT), zůstávají opomíjeny. Krom konvenčních technik MR běžně používaných k diagnostice a monitorování průběhu choroby se uplatňují i techniky nekonvenční, např. magnetizační transfer, funkční magnetická rezonance, spektroskopie či zobrazení tenzorů difuze. Většina těchto metod je zatím využívána pouze experimentálně a jejich přínos je předmětem intenzivního výzkumu [10].

## Neuropsychologická diagnostika

Měření kognitivních schopností u pacientů s RS vyžaduje určité zkušenosti, protože nahromadění přítomných tělesných a kognitivních příznaků může ovlivnit výkonnost v kognitivních testech (např. poškození zraku nebo jiných smyslů) a mělo by být prováděno zkušeným klinickým psychologem nebo neuropsychologem.

V průběhu let bylo vyvinuto nespočet neuropsychologických škál úzce zaměřených na jednotlivé aspekty kognice či na přítomnost deprese.

Běžný ambulantní styk neurologa s pacientem neumožňuje kompletní neuropsychologické vyšetření, a sice kvůli jeho časové a odborné náročnosti. To vedlo k vytvoření několika krátkých, na provedení nenáročných baterií testů zaměřujících se na oblasti kognice nejčastěji postižené u pacientů s RS. Pro klinické a výzkumné účely jsou široce využívány především dvě sady kognitivních testů, přičemž obě mají dobré psychometrické vlastnosti a jsou sestaveny tak, aby dobře odolávaly zkreslení ostatními příznaky RS. Jde o testy BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests) a MACFIMS (Minimal Assessment of Cognitive Function In Multiple Sclerosis), které jsou velmi spolehlivé a snadno reprodukovatelné [11].

Tyto baterie nenahrazují kompletní neuropsychologické vyšetření, ale mohou napomoci včasnému záchytu pacientů s kognitivním deficitem.

Cílem neuropsychologického vyšetření je komplexní vyšetření kognitivních funkcí: inteligence, pozornosti, schopnosti učení, paměti, vizuoprostorových schopností, osobnosti. Vhodné je i psychosociální hodnocení kvality života. Neexistuje jednotná baterie, která by se k testování užívala. Preiss et al uvádějí možný návrh typizovaného vyšetření (tab. 1) [12]. Zároveň však upozorňují, že tento návrh by neměl být chápán jako dogma a že v rámci diagnostiky je důležitější, aby vyšetření prováděl vyškolený neuropsycholog než to, které z konkrétních testových metod využije. Doporučuje postupovat od frontálních exekutivních funkcí, přes mnestické temporální schopnosti k parietálním funkcím a k okcipitálnímu skríningu.

Korelace mezi nálezem na MR a funkčním deficitem zjištěným prostřednictvím neuropsychologického vyšetření není

proLékaře.cz | 24.4.2020



dosud jednoznačně potvrzena a je předmětem studia.

## Charakter kognitivního deficitu u RS

Jak již bylo v úvodu řečeno, kognitivní deficit má nejčastěji charakter mírné až středně těžké poruchy.

Kognitivní deficit u RS se projevuje zpomalením rychlosti zpracování informací a zhoršením schopnosti vizuálního učení. V průběhu několika let klesá u pacientů s RS rychleji výkonnost v testech rychlosti než v ostatních kognitivních úlohách [7]. Nejlépe prozkoumanou doménou je paměť. Nejvíce se projevuje deficit verbální i neverbální pracovní paměti, která je ve vztahu ke strukturám frontálního laloku (jež se podílí především na exekutivních funkcích). Signifikantně zhoršená bývá především výbavnost (recall), a to hlavně bez pomocného podnětu.

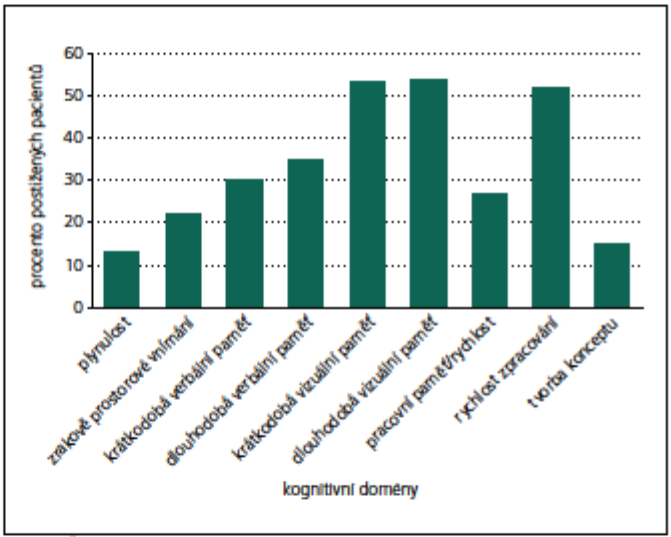
Dále je často narušena komplexní pozornost a exekutivní funkce. Hlavní problém je ulpívání, které znesnadňuje vystřídat v potřebné chvíli základní princip, pravidlo či myšlenku, a to i přes negativní zpětnou vazbu. To komplikuje většinu činností potřebných v pracovním zařazení (graf 1).

## Rehabilitace kognitivních poruch

V počátcích neuropsychologické rehabilitace kognitivních funkcí se užívala metoda „tužka-papír". To znamená, že pacientovi byly předkládány obrázky či úkoly, které doplňoval na papír. V posledních 10 letech se stále více rozšiřuje rehabilitace pomocí počítačových programů. Jejich největší výhodou je flexibilita využití pro různé věkové skupiny a skupiny pacientů s různou diagnózou či mírou defektu kognice. V České republice se PC programy začaly nejprve používat u seniorů a dále například u pacientů s unipolární depresivní poruchou, jak ve své studii uvádí Preiss [12]. Shrnuje v ní výhody a nevýhody programu Cognifit, které však mají širší platnost i pro ostatní počítačové programy. Jedná se zejm. o snížení nákladů (nižší časové náklady terapeuta, odpadají cestovní náklady pro pacienta). Velkým přínosem jsou pro osoby žijící v regionech s obtížně dosažitelnou přímou péčí nebo právě pro pacienty s RS, kteří mají potíže s mobilitou. Programy mají spíše hravou formu než dril [13].

Tab. 1. Možnosti vyšetření kognitivních funkcí u pacientů s RS [12].

| | |
|---|---|
| **Intelekt** | **WAIS-R, WAIS-III, Raven** |
| **Mnestické schopnosti** | • WMS-R, WMS-III,<br>• anterográdní vybavení: RAVLT, ROFT<br>• rozpoznávání: RMT, zkoušky retrográdní identifikace osobností a veřejných událostí (nestandardizované) |
| **Verbální schopnosti** | verbální fluence |
| **Exekuce** | B-H test, WCST, TKO |
| **Znakově-prostorové schopnosti, pozornost** | TMT, VOSP, kostky, skládačky, ROFT, číselný čtverec, Bourdonova zkouška pozornosti |
| **Osobnost** | EPQ/R, BDI, SCL-90, MSQOL |




Graf 1. Četnosti poškození kognitivních oblastí u 291 pacientů s roztroušenou sklerózou.

Do roku 2008 bylo provedeno poměrně málo studií zaměřených na léčbu kognitivních poruch. Ačkoli některé studie odhalily výhody kognitivní rehabilitace pro lidi s RS, další šetření neukázala žádné zlepšení. Ve srovnávací studii založené na důkazech dostupných dat o použití kognitivní rehabilitace pro pacienty s RS, O'Brian a spolupracovníci došli k závěru, že ačkoliv tento výzkum je stále ještě v plenkách, je zde už několik dobře provedených studií, které mohou poskytnout základ, z něhož se má v této oblasti vycházet [14].

Závěry z těchto studií však byly omezeny metodologickými problémy, jako jsou počáteční rozdíly mezi skupinami, užití spíš kvalitativního než kvantitativního výzkumu, který byl vytvořen, a nutnost spoléhat se na případové studie. Vyvstala tedy potřeba metodologicky důkladného výzkumu ideálně placebo kontrolovanou, randomizovanou studií [5].

Studie posledních pěti let se zaměřují na faktory, které by mohly podpořit efekt kognitivního tréninku.

Studie italských autorů probíhající v letech 2008–2010 hodnotila změny

proLékaře.cz | 24.4.2020



Tab. 2. Porovnání studií využívajících kognitivně rehabilitační programy [5].

| Studie | Projekt | Metody výcviku | Vzorek | Výsledky |
|---|---|---|---|---|
| Plohmann et al, 1994 (Švýcarsko) | kvazi-experimentální 2skupinový návrh | nespecifikovaný; 16 sezení, 45 až 60 min 4× týdně, po dobu 4 týdnů | n = 10 | hlášeny nedostatečně průkazné výsledky |
| Mendozzi et al, 1998 (Itálie) | kvazi-experimentální 3skupinový návrh | RehaCom; 15 sezení, 45 min, 2× týdně po dobu průměrně 8 týdnů | 3 skupiny po n = 20: specifická tréninková skupina, nespecifická tréninková skupina, kontrolní skupina | specifická i nespecifická tréninková skupina zlepšila paměťový skór v porovnání s kontrolní skupinou |
| Plohmann et al, 1998 (Švýcarsko) | kvazi-experimentální 1skupinový návrh | AIXTENT, 2 druhy deficitu – specifická cvičení, z nichž každé se skládá z dvanácti 40min cvičení po dobu 3 týdnů | n = 22 | signifikantní zlepšení v trénovaných oblastech pozornosti |
| Birnboim a Miller, 2004 (Izrael) | preexperimentální 1skupinový návrh | kornerční softwarové počítačové hry, 1 hod týdně po dobu 6 měsíců | n = 10 | mezi předběžným a závěrečným testem bylo pozorováno značné zlepšení pozornosti, paměti a exekutivních funkcí |
| Solari et al, 2004 (Itálie) | náhodně řízený pokus | RehaCom; individuální sezení s psychologem v léčebném zařízení, dvě 45min sezení týdně po dobu 8 týdnů | tréninková skupina (n = 40), kontrolní skupina (n = 37) | žádné statisticky významné rozdíly nebyly zjištěny mezi tréninkovou a kontrolní skupinou |
| Tesar et al, 2005 (Rakousko) | náhodně řízený pokus | RehaCom; 12 hodinových sezení po dobu 4 týdnů | tréninková skupina (n = 10), kontrolní skupina (n = 9) | tréninková skupina vykazovala významné zlepšení u prostorově-konstrukčních schopností a exekutivních funkcí |
| Hildebrandt et al, 2007 (Německo) | náhodně řízený pokus | VILAT-G 1.0; domácí 30min počítačové cvičení, nejméně 5 dní v týdnu po dobu 6 týdnů | tréninková skupina (n = 17), kontrolní skupina (n = 25) | tréninková skupina prokázala zlepšení výkonu verbálního učení, dlouhodobé a pracovní paměti |
| Vogt et al, 2009 (Švýcarsko) | kvazi-experimentální 3skupinový návrh srovnávající různou intenzitu cvičení ku kontrole | BrainStim; domácí vysoce intenzivní cvičení: 4×45min sezení týdně po dobu 4 týdnů Distributed: 2×45min sezení týdně po dobu 8 týdnů | vysoce intenzivní skupina (n = 15), distribuovaná skupina (n = 15), kontrolní skupina (n = 15) | výsledky cvičení byly nezávislé na aplikovaném množství, významné zlepšení bylo zjištěno u únavy, pracovní paměti a psychicky rychlostního výkon u obou tréninkových skupin |
| Mattioli et al, 2010 (Itálie) | kvazi-experimentální 2skupinový návrh | RehaCom; 3× individuální hodinová cvičení týdně po dobu 3 po sobě jdoucích měsíců | tréninková skupina (n = 10), kontrolní skupina (n = 10) | u tréninkové skupiny bylo pozorováno významné zlepšení v oblasti exekutivních funkcí, zpracování informací a testů pozornosti |
| Shatil et al, 2010 (Izrael) | kvazi-experimentální 2skupinový návrh | Cogni-Fit Osobní trenér, domácí cvičení, 3× týdně po dobu 12 týdnů | tréninková skupina (n = 59), kontrolní skupina (n = 48) | tréninková skupina vykazovala významné zlepšení ve srovnání s kontrolní skupinou u běžné paměti, vizuálně pracovní paměti a verbální pracovní paměti |

v mozku u pacientů se stabilizovanou relapsremitující formou roztroušené sklerózy (RRRS) poté, co se podrobili kognitivnímu tréninku s užitím počítače. V hodnocení byly použity neuropsychologické metody a zobrazení strukturální i funkční MR. Pacienti byli rozděleni náhodně do tréninkové skupiny podstupující terapii (n = 10) zaměřenou na pozornost, zpracování informací a exekutivní funkce a do skupiny kontrolní (n = 10). U všech pacientů bylo provedeno neuropsychologické vyšetření a MR vyšetření na začátku studie a po 12 týdnech. Na MR vyšetření byly hodnoceny změny objemu šedé hmoty (GM) v trojdimenzionálním T1 váženém obraze a změny v architektuře normálně vypadající bílé hmoty (NAWM) v obraze difuzí váženém. Při vyšetření funkční MR byly pomocí lineárních modelů hodnoceny změny ve funkční aktivitě, a to během Stroopova testu a v klidu.

Pacienti v tréninkové skupině se zlepšili v testech pozornosti, zpracování informací i výkonových funkcích ve srovnání se stavem na začátku terapie. Při zobrazovacích vyšetřeních nebyly nalezeny žádné strukturální modifikace šedé hmoty ani architektury NAWM v obou vyšetřovaných skupinách. Funkční MR však

proLékaře.cz | 24.4.2020



ukázala v průběhu Stroopova testu modifikaci aktivity v oblasti kůry zadního cingula (PCC)/precuneus a dorzolaterálního prefrontálního kortexu (PFC) a dále modifikaci aktivity předního cingula (PCC)/precuneus, levé dorzolaterální PFC a pravého dolního parietálního laloku v klidu v tréninkové skupině, na rozdíl od skupiny kontrolní. Závěr tedy je, že rehabilitace zaměřená na pozornost, zpracování informací a výkonové funkce u pacientů s RRRS může mít efekt díky zvýrazněnému zapojování neurologických sítí mozku pomáhajících v trénovaných funkcích [4].

Studie finských autorů zahrnuje 98 pacientů s RRRS, kteří prošli rehabilitačním tréninkem KF prováděném na počítači jednou týdně v 60min sezeních během 14 dnů. Sledovány byly tři oblasti. Za prvé faktory spojené s pacientem (objektivní a subjektivní kognitivní výkon, nálada, únava, demografické faktory). Za druhé faktory spojené s nemocí (trvání a aktuální stav) a za třetí faktory spojené s nácvikem KF (množství počítačových cvičení zaměřených na pozornost a domácích úkolů, terapeutovo hodnocení, terapeut). Výsledky ukázaly, že faktory spojené s pacientem mohou ovlivnit výsledek neuropsychologického tréninku KF na rozdíl od faktorů spojených s nemocí a s nácvikem. Zároveň bylo zjištěno, že pacienti mužského pohlaví a se závažnějšími deficity pozornosti profitovali z tréninku více.

Cílem další studie těchto autorů bylo vyhodnotit, zda krátkodobá neuropsychologická a kognitivní rehabilitace přináší pacientům dlouhodobý benefit, a zhodnotit její efekt s devítiměsíčním odstupem. Celkem 102 pacientů bylo náhodně rozděleno do tréninkové a kontrolní skupiny. Kognitivní deficit, nálada, únava, vliv nemoci a kvalita života byly hodnoceny pomocí sebeposuzovacích škál na začátku, po šesti měsících a po devíti měsících – to je rok od počátku nácviku. Závěry potvrzují pozitivní efekt rehabilitace kognitivních funkcí na vnímané kognitivní poruchy, a to nejméně po dobu jednoho roku od započetí tréninku. Současně došlo v tréninkové skupině ke snížení depresivity a únavového syndromu při kontrole po šesti a devíti měsících od počátku studie. Na rozdíl od kontrolní skupiny, v které k takovému efektu nedošlo [15]. Nevýhodou této studie však je, že byly použity jen subjektivní hodnotící testy a ne objektivní neuropsychologická baterie. Lze tedy jednoznačně říci, že došlo ke zlepšení kvality života pacientů, nelze však objektivně popsat míru zlepšení.

V studiích během posledních let bylo zjištěno, že pozitivní výsledky neuropsychologické rehabilitace byly udrženy, a to v rámci krátkodobých sledování (11 týdnů až pět měsíců po začátku intervence) [16–18] a zároveň i v rámci dlouhodobějších sledování (šest měsíců až jeden rok) [19,20]. V dalších studiích ovšem žádné pozitivní výsledky nebyly pozorovány ani ihned po intervenci a ani po krátkodobém (16 týdnů) nebo dlouhodobém (osm měsíců) odstupu [21,22]. Do jaké míry se pozitivní výsledky rehabilitace, obzvláště s ohledem na funkční výsledky, udrží po ukončení intervence, nebylo dosud tedy zcela jednoznačně prozkoumáno.

V České republice se problematice kognitivního tréninku věnuje docent Preiss – ten uvádí přehled tří metaanalýz zaměřených na krátkodobý subjektivní a objektivní dopad trénování paměti u seniorů. Efekt je dle jeho závěrů ve výkonových zkouškách po trénování paměti vyšší než subjektivní změny vnímání paměti [23]. Rehabilitace kognitivních funkcí pomocí počítačového programu Cognifit je popsána u skupiny pacientů s unipolární depresivní poruchou v remisi [24]. Další velká skupina, pro kterou je kognitivní trénink přínosný, jsou senioři. U této skupiny se jeví jako přínosná pro zlepšení kvality života kombinace kognitivního tréninku a tělesného cvičení [25].

V České republice dosud nebyla u pacientů s RS rehabilitace kognitivních funkcí pomocí počítače standardně užívána. V současné době probíhá na Neurologické klinice v Plzni za podpory nadačního fondu Impuls výzkum věnující se efektivitě této rehabilitace za pomoci programu Happy Neuron. V současnosti o tento program a následnou spolupráci projevila zájem i další pracoviště. Výsledky výzkumu aktuálně ještě nejsou k dispozici. Počítačové rehabilitaci kognitivních funkcí a možnostem programu Happy Neuron Brain Jogging se ve své studii věnuje Kateřina Maňasová a vyzdvihuje u tohoto programu, mimo pozitivního vlivu na sledované funkce, i jeho příznivou pořizovací cenu. Konkrétní výsledky studie však nebyly dosud publikovány a jsou předmětem připravovaného článku.

## Software pro rehabilitaci kognitivních funkcí

V současné době nejpokrokovější metody rehabilitace KF využívají nejrůznější softwarové metody a sofistikované programové vybavení. Mezi nejčastěji používané nástroje pro rehabilitaci kognitivních funkcí patří následující software viz tab. 2.

### RehaCom od společnosti HASOMED GmbH

Tento rehabilitační software je používán v mnoha současných studiích [17,21,26]. K největším výhodám tohoto programu náleží možnost autoevaluace pacientů a existence různých tréninkových modulů:

- trénování pozornosti – reakce na zvuk nebo chování, vizuálně prostorová pozornost ve 2D i 3D;
- trénování paměti – trénink topologické a fyziognomické paměti;
- trénink exekutivních funkcí – nakupování, plánování dne, logické myšlení;
- trénování zorného pole – trénink vizuálně motorické koordinace.

### BrainStim [27]

Program se skládá ze tří částí: navigace na mapě, hledání párů (hra typu pexeso) a zapamatování čísel (poslech a následná reprodukce čísel).

### Happy Neuron [28]

Program lze zakoupit v off-line verzi nebo on-line na adrese www.happy-neuron.com. Tento program obsahuje 25 her k procvičení pěti hlavních kognitivních funkcí: paměti, pozornosti, jazyka, logického myšlení a vizuálněprostorové orientace.

### Další programy

Dalšími používanými programy jsou:

- Posit Science – www.positscience.com,
- MybrainTrainer – www.mytrainbrainer.com,
- Brain Age 2 – www.brainage.com,
- Fitbrains.com – www.fitbrains.com,
- Lumosity.com – www.lumosity.com,
- Brain Fitness – www.sharpbrains.com,
- Intelligym – www.intelligym.com,

## Farmakoterapie kognitivních funkcí

Další alternativou v léčbě kognitivních dysfunkcí může být farmakoterapie. V klinické praxi se dnes užívají zejm. done-

proLékaře.cz | 24.4.2020



pezil a rivastigmin. Jako první byl na trh uveden donepezil, který působí čistě mechanizmem reverzibilní inhibice acetylcholinesteráz. Má celkem dlouhý poločas (až 90 hod), což umožňuje jeho podávání v jedné denní dávce. Donepezil má minimum lékových interakcí, je obvykle dobře snášen a nepůsobí hepatotoxicky. V randomizované studii Woodruffa et al [29] však nebyl při léčbě donepezilem potvrzen signifikantní terapeutický efekt na zlepšení kognitivních funkcí v porovnání s placebem u osob s RS. Jiným užívaný zástupce AChE – I je rivastigmin, který jako jediný vykazuje duální inhibici. Inhibuje acetylcholinesterázy a současně i butyrylcholinesterázy a působí také modulaci na nikotinových receptorech. Má celkem krátký biologický poločas (cca 12 hod) a podává se obvykle dvakrát denně. Rivastigmin prokazuje minimum lékových interakcí. Randomizovaná, multicentrická studie se zabývala bezpečností a užíváním rivastigminu při kognitivních potížích u osob s RS. Probandi užívající rivastigmin po dobu 16 týdnů prokázali jen nesignifikantní zlepšení paměťových funkcí oproti placebu. Rivastigmin byl osobami s RS dobře tolerován [30]. Posledním zástupcem AChE – I je galantamin, který se však pro dosud sporné výsledky u osob s RS příliš neužívá. Účinkuje jako acetylcholinergní dualista, který kromě reverzibilní inhibice acetylcholinesteráz také alostericky moduluje presynaptické i postsynaptické receptory. Má krátký poločas (cca 7 hod) a dle typu lékové formy se podává jednou až dvakrát denně. Dosud nebyly provedeny studie potvrzující pozitivní efekt galantaminu na kognitivní funkce u osob s RS. Farmakoterapie KF u osob s RS zatím ve většině studií prokazuje pouze nesignifikantní zlepšení. Účinná farmakologická léčba dodnes nebyla stanovena.

## Diskuze

Je jednoznačně prokázáno, že kognitivní poruchy patří k jedněm z hlavních manifestujících se příznaků už v časném stadiu onemocnění RS. Kognitivní změny se objevují u všech typů RS a kdykoli v průběhu nemoci. Zároveň se ve studiích prokazuje, že žádné dvě osoby nemají přesně stejný symptomový profil nebo průběh nemoci a že i podoba kognitivního deficitu je značně variabilní. Kromě toho mohou kognitivní poruchy nastat nezávisle na fyzickém postižení, což komplikuje jejich rozpoznání a posouzení. To v kombinaci s faktem, že detekce kognitivního deficitu u pacientů s RS u nás ani ve světě není doposud standardizována, přináší potíže již při srovnávání vstupních parametrů. Při diagnostice kognitivního deficitu se stále častěji využívá i MR, která poukazuje na korelaci mezi umístěním plaků zejm. v bílé hmotě mozkové a typem kognitivního deficitu. Například plaky v oblasti frontálního laloku se projevují poruchami exekutivních funkcí. Objevení se plaků v této oblasti však ještě neznamená, že se projeví i porucha exekutivních funkcí. A naopak někdy můžeme v klinickém obraze tuto poruchu sledovat i bez potvrzení na MR. V tomto směru musí být brán v úvahu i fakt, že MR má i svá omezení, a to především v možnostech hodnocení pouze viditelných demyelinizačních změn, zatímco ty lidským okem nerozlišitelné zůstávají opomíjeny.

Je také jednoznačně prokázáno, že kognitivní deficity při RS mají negativní vliv na sociální vztahy a kvalitu života a jsou nejčastější příčinou ztráty zaměstnání. Předpoklad, že kvalitní kognitivní trénink přinese zmírnění deficitu, a tím nejen zlepšení kvality života, ale např. i zvýší možnost pracovního uplatnění, byl důvodem intenzivního výzkumu v této oblasti. Bohužel dosavadní studie se ve svých výsledcích značně liší a většina autorů přehledových studií v závěru dochází ke zjištění, že chybí studie, které by měly jednotnou metodologii a bylo by u nich možno provést statistickou analýzu. Příčinou toho, že se studie často tak zásadně ve svých výsledcích liší, můžeme vidět již v nejednotnosti vstupních parametrů. Je zde již zmiňovaný problém ve variabilitě kognitivního deficitu, způsobu jeho testování, v různém stupni postižení u zařazených pacientů. Jako zásadní hendikep, který znemožňuje srovnávání studií, vnímáme zcela rozdílný způsob tréninku (zejm. co se týká frekvence a délky), za předpokladu, že počet opakování a frekvence tréninku je zásadním prediktorem zlepšení. A v neposlední řadě je pro srovnávání problematický i fakt, že jako kritérium úspěšnosti či neúspěšnosti jsou někdy užívány k hodnocení objektivní testy KF a jindy jen subjektivní škály (přičemž bylo zjištěno, že subjektivní názor pacientů neodpovídá často objektivně zjištěným potížím). Z výše uvedeného tedy jednoznačně vyplývá potřeba doplnit metodologicky důkladný výzkum ideálně placebo kontrolovanou, randomizovanou studií [31,32].

## Závěr

Studie posledních let jednoznačně ukazují nezbytnost multioborového přístupu k pacientům s RS a zároveň i nezbytnost neuropsychologické diagnostiky jako podkladu pro další rehabilitaci KF. Pozitivní efekt zkoumané rehabilitace se jednoznačně ukazuje v oblasti zvyšování kvality života pacientů a v zlepšení možnosti jejich pracovního uplatnění a zároveň i v pozitivním efektu v rámci emotivity, a to snižováním míry deprese. Nezodpovězenou otázkou však stále zůstává, zda se jedná o efekt krátkodobý, a vyžaduje tedy kontinuitu po řadu let, či dlouhodobý. Vzhledem k diskutované neexistenci jednotného měřítka ani není možné samotný efekt objektivně kvantifikovat.

Je nutné vytvořit metodický postup kognitivního tréninku, který zohlední jednak aktuální psychosomatický stav pacienta i dostupnost prováděného terapeutického programu. Zároveň je nutné ověřit, zda kognitivní trénink u pacientů s RS má pozitivní efekt ve srovnání s kontrolní skupinou, a to nejen bezprostředně na zlepšení kognice, ale současně i na zlepšení kvality života pacientů.

## Literatura


1. Ambler Z, Růžička E, Bednařík J. Klinická neurologie. Praha: Triton 2010.
2. Havrdová E. Roztroušená skleróza. Cesk Slov Neurol N 2008; 71/104(2): 121–132.
3. Vachová M, Dušánková J, Zámečník L. Symptomatická léčba roztroušené sklerózy. Neurol Prax 2008; 9(4): 226–231.
4. Stulfbergen A, Becker H, Morgan S, Morrison J, Perez F. Home-based computer-assisted cognitive training: feasibility and perceptions of people with multiple sclerosis. Int J MS Care 2011; 13(4): 189–198.
5. Chiaravalloti N, De Luca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2008; 7(12): 1139–1151. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70259-X.
6. Dušánková J, Havrdová E. Psychiatrická problematika u sclerosis multiplex. Neurol Prax 2006; 4: 201–204.
7. Langdon D. Kognition in multiple sclerosis. Curr Opin Neurol 2011; 24(3): 244–249. doi: 10.1097/WCO.0b013e328346a43b.
8. Morrow S, Weinstock-Guttman B, Munschauer F, Hojnacki D, Benedict R. Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis, cross-sectional and longitudional analysis. Mult Scler 2009; 15(8): 998–1005. doi: 10.1177/1352458509106213.
9. Vaněčková M, Seidl Z, Krásenský J, Horáková D, Havrdová E, Němcová E et al. Naše zkušenosti s MR monitorováním pacientů s roztroušenou sklerózou

proLékaře.cz | 24.4.2020



v klinické praxi. Cesk Slov Neurol N 2010; 73/106(6): 716–720.
10. Keřkovský M, Šťourač P, Bednařík P, Vlčková E, Obhlídalová I. Imaging techniques to evaluate morphological correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis patients. Cesk Slov Neurol N 2012; 75/108(2): 170–178.
11. Benedict RH. Integrating cognitive function screening and assessment into the routine care of multiple sclerosis patiens. CNS Spectr 2005; 10(5): 384–391.
12. Preiss M, Kučerová H, Fanfrdlová Z, Javůrková A, Klempíř J, Krtvošíková H et al. Neuropsychologie v neurologii. 1. vyd. Praha: Grada 2006.
13. Preiss M. Rehabilitace kognitivních funkcí on-line: možnosti programu Cognifit. Psychiatrie 2010; 14: 77–80.
14. O'Brein AR, Chiaravalloti N, Goverovery Y, De Luca J. Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. Arch Phys Med Rehabil 2008; 89(4): 761–769. doi: 10.1016/j.apmr.2007.10.019.
15. Rosti-Otajärvi E, Mäntynen A, Koivisto K, Huhtala H, Hämäläinen P. Neuropsychological rehabilitation has beneficial effects on perceived cognitive deficits in multiple sclerosis during nine-month follow-up. J Neurol Sci 2013; 334(1–2): 154–160. doi: 10.1016/j.jns.2013.08.017.
16. Stuffberegn AK, Becker H. A randomized controlled trail of cognitive rehabilitation intervenionfor person with multiple sclerosis. Clin Rehabil 2012; 26(10): 882–893. doi: 10.1177/0269215511434997.
17. Bandion K, Baumhackl U, Tesar N. Efficacy of a neuropsychological training programme for patients with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. Wien Klin Wochenschr 2005, 117(21–22): 747–754.
18. Chiaravalloti ND, DeLuca J, Moore NB, Ricker J. Treating learning impairments improves memory performace in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. Mult Scler 2005; 11(1): 58–68.
19. Jonsson A, Korfitzen EM, Heltberg A, Ravnborg MH, Byskov-Ottosen E. Effects of neuropsychological treatment in patientswith multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 1993; 88(6): 394–400.
20. Fink F, Rischkau E, Butt M, Klein J, Eling P, Hildebrandt H. Efficacyof an executive function intervention programme in MS. Mult Scler 2010; 16(9): 1148–1151. doi: 10.1177/1352458510375440.
21. Solari A, Motta A, Mendozzi L, Pucci E, Forni M, Mancardi G et al. Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis: a randomized, double-blind controlled trial. J Neurol Sci 2004; 222(1–2): 99–104.
22. Lincoln NB, Dent A, Harding J, Wayman N, Nicholl C, Blumhardt LD et al. Evalution of cognitive assessment and cognitive interventionfor people with multiplesclerosis. J Neuro Neurosurg Psychiatry 2002; 72(1): 93–98.
23. Preiss M. Krátkodobá efektivita trénování paměti. Psychiatrie 2010; 14(1): 22–26.
24. Čermáková R, Rodriguez M, Preiss M. Rehabilitace kognitivních funkcí on-line: možnosti programu cogniFit. Psychiatrie 2010; 14(3): 76–79.
25. Waldingerová I, Steinová D, Preiss M. Subjektivní efektivita kombinovaného tréninku u seniorů se šestiměsíčním odstupem. Psychiatrie 2010; 16(1): 4–7.
26. Mattioli F, Stampatori C, Zanotti D, Parrinello G, Capra R. Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2010; 288(1–2): 101–105. doi: 10.1016/j.jns.2009.09.024.
27. Vogt A, Kappos L, Calabrese P, Stöcklin M, Gschwind L, Opwis K et al. Working memory training in patients with multiple sclerosis: comparison of different training schedules. Restor Neurol Neurosci 2009; 27(3): 225–235. doi: 10.3233/RNN-2009-0473.
28. Dunning T. Happy neuron launches online brain games. Activities, Adaptation & Aging 2007; 31(4): 59–60.
29. O'Carroll CB, Woodruff BK, Locke DE, Hoffman-Snyder CR, Wellik KE, Thaera GM et al. Is donepezil effective for multiple sclerosis-related cognitive dysfunction? A critically appraised topic. Neurologist 2012; 18(1): 51–54. doi: 10.1097/NRL.0b013e31823fa3ba.
30. Mäurer M, Ortler S, Baier M, Meergans M, Scherer P, Hofmann WE et al. Randomised multicentre trial on safety and efficacy of rivastigmine in cognitively impaired multiple sclerosis patients. Mult Scler 2013;19(5): 631–638. doi: 10.1177/1352458512463481.
31. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. J Neurol Sci 2006; 25(1–2): 41–46.
32. Penner IK, Sastre-Garriga J. One step forward in the quest for evidence of the efficacy of cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. Mult Scler 2014; 20(1): 2. doi: 10.1177/1352458513510982.

## Nabídka pro partnery

Česká neurologická společnost nabízí farmaceutickým firmám, výrobcům lékařské techniky i dalším subjektům partnerství založené na dlouhodobém vztahu mezi lékaři, odborníky v oblasti neurologie tak, aby byla zajištěna kontinuita spolupráce v dlouhodobém horizontu. Nabízíme tak možnost oslovit cílovou skupinu odborníků pro vybudování trvalého vztahu mezi lékaři a farmaceutickými firmami vedoucí k zlepšení péče o naše pacienty.

**Co Vám můžeme nabídnout?**

- Uveřejnění loga partnera na webové stránce České neurologické společnosti s prolinkem na vlastní webové stránky (možno včetně profilu partnera).
- Uveřejnění loga partnera v tiskovinách vydávaných ČNS ČLS JEP – časopis Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie.
- Uveřejnění loga partnera v elektronickém Zpravodaji ČNS (4× v průběhu 12 měsíců) rozesílaném členům společnosti (cca 1000 kontaktů).
- Vlastní článek/reklama v elektronickém Zpravodaji ČNS (4× v průběhu 12 měsíců) v rozsahu 1800 znaků.
- Vlastní článek/reklama na webových stránkách společnosti po dobu jednoho měsíce.

V případě zájmu, prosíme, kontaktujte sekretariát neurologické společnosti, slečnu Denisu Hejdukovou, sekretariat@czech-neuro.cz.

doi: 10.14735/amcsnn20201

# Intensive cmputer-assisted cognitive rehabilitation in persons with multiple sclerosis – results of a 12-week randomized study

## Intenzivní rehabilitace kognitivních funkcí u osob s roztroušenou sklerózou – výsledky 12týdenní randomizované studie hodnocené počítačovým programem

**Abstract**

*Aim:* The purpose of this study was to evaluate neuropsychological rehabilitation using a 12-week computer program to see if it had an effect on improving cognitive functions and to identify methods that can be used to measure this effect. The aim of this study is to demonstrate the effect of the chosen educational plan and the resulting state of cognitive functions. *Methods:* Patients diagnosed with MS (43) were randomized into two groups; the experimental group (26) and the control group (17). All patients had a cognitive defect that was assessed at the beginning of the study. After participating in the training program, the results were monitored using neuropsychological tests. Participants in the experimental group were given their rehabilitation of cognitive functions using a computer training program which they undertook at home. There were 32 training sessions which took place on predetermined days with a specific detailed training plan. The neuropsychological tests used at the beginning and the end of the study showed the positive effect of the training program. The greatest improvement was seen in the areas of immediate memory and attention. *Results:* The results showed that in MS patients who followed the computer training plan, there were positive effects of the neuropsychological rehabilitation.

**Souhrn**

*Cíl:* Účelem této studie bylo zhodnotit neuropsychologickou rehabilitaci pomocí 12týdenního počítačového programu, aby se zjistilo, zda to mělo vliv na zlepšení kognitivních funkcí; také k identifikaci metod, které lze použít k měření tohoto účinku. Cílem této studie je demonstrovat účinek zvoleného vzdělávacího plánu a výsledný stav kognitivních funkcí. *Metodika:* Pacienti s diagnózou RS (43) byli randomizováni do dvou skupin; experimentální skupina (26) a kontrolní skupina (17). Všichni pacienti měli kognitivní defekt, který byl vyhodnocen na začátku studie. Po účasti na vzdělávacím programu byly výsledky monitorovány pomocí neuropsychologických testů. Účastníkům experimentální skupiny byla poskytnuta rehabilitace kognitivních funkcí pomocí počítačového tréninkového programu, který absolvovali doma. Proběhlo 32 školení, která se konala ve stanovených dnech s konkrétním podrobným plánem školení. Neuropsychologické testy použité na začátku a na konci studie prokázaly pozitivní účinek vzdělávacího programu. K největšímu zlepšení došlo v oblastech krátkodobé paměti a pozornosti. *Výsledky:* Výsledky ukázaly, že u těch pacientů s RS, kteří se řídili plánem počítačového výcviku, došlo k pozitivním účinkům neuropsychologické rehabilitace.

**The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.**
Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

D. Chmelařová[1,2], L. Fiala[2–3], M. Dostál[4], J. Lenz[5,6]

[1] Department of Psychiatry, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic
[2] Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Charles University, Pilsen, Czech Republic
[3] Institute of Sexology, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic
[4] Department of Computer Science and Engineering, University of West Bohemia, Czech Republic
[5] Department of Pathology, Znojmo Hospital, Czech Republic
[6] Department of Anatomy, Histology and Embryology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences Brno, Czech Republic

✉
**Luděk Fiala, MD, MBA, PhD**
**Department of Psychiatry**
**First Faculty of Medicine**
**Charles University**
**Ke Karlovu 11**
**120 00 Prague 2**
**Czech Republic**
**e-mail: ludek.fiala@vfn.cz**

Accepted for review: 25. 12. 2019
Accepted for print: 1. 7. 2020

**Key words**
multiple sierosis – neuropsychological rehabilitation – attention – memory – computer cognitive training

**Klíčová slova**
roztroušená skleróza – neuropsychologická rehabilitace – pozornost – paměť – počítačový kognitivní trénink

## Introduction

Multiple sclerosis is one of the most common neurological diseases and, at the same time, one of the most common causes of chronic neurological disability in young adults. MS leads to physical disability as well as cognitive and neuropsychiatric symptoms. Cognitive disorders and physical disability can occur independently. This in turn can complicate recognition or assessment of the disease. Cognitive deficiencies are most often characterized by mild cognitive impairment and, at the more advanced stages, by subcortical dementia. The first studies have already confirmed that the deficit is most commonly observed in complex attention, efficiency of information processing, processing speed (information), executive functions and long-term memory [1]. During the illness, cognitive changes can occur at any time and sometimes as the primary symptom. Generally, any two patients with this disease do not have exactly the same symptom profile or disease progression [2]. Cognitive disorders are hardly noticeable at first, which is the reason why they have escaped the attention of physicians for years. Previous neurological studies have identified that cognitive function deteriorates in 50–75% of patients [3]. Over the last 10 years, the diagnostic criteria and medications have improved to modify the disease, which in turn leads to earlier diagnosis and treatment. Furthermore, good cognitive training can minimize the impact of the illness on the patient's quality of life. However, at the moment the methods of such training are not unequivocally methodically or therapeutically fixed. For this reason, studies over the last decade have been trying to address the question of whether there is an effective rehabilitation strategy which could lead to the circumnavigation of damaged brain structures and restoration of cognitive functions due to the plasticity of the brain and the ability to restructure neural networks [4]. Previously, the training was predominantly focused on learning and memory functions. However, attention is now being transferred to the training of executive functions and attention [5]. Co-incidentally, there have been studies confirming that restructuring of the neural networks within the CNS is possible under the influence and in response to external stimuli, injuries or environmental changes [6]. Nevertheless, there are only a few studies that have investigated the mechanisms of targeted rehabilitation in detail. Also, the studies that are available provide only fragmented or incomplete data [7]. In 2013, Mantynen et al published a randomized controlled trial that involved 102 patients with relapsing remitting MS. Those authors concluded that neuropsychological rehabilitation did not necessarily improve cognitive performance, but reduced the perception of the patient's cognitive deficit and thereby positively influenced their quality of life. What that meant was that although the effect had not been clearly demonstrated, the patients were feeling better [8]. What the results of this study showed is that focusing on the emergence of randomized controlled trials with a sufficient number of patients is commendable. Nevertheless, it is clear that even the results of these studies may not be relevant to the assessment of the effect of the rehabilitation of cognitive functions. To be precise, these studies showed that accurately targeted training is necessary for a demonstrable positive effect (compared with any kind of training), and what we consider to be very important is the correct time distribution and sufficient frequency of repetition. In the years 2014–2015, two studies were published that provided a systematic overview of the experience of cognitive function training in patients with MS. The first was a study focused on the identified conflicting findings in the published literature about the effectiveness of various forms of cognitive rehabilitation techniques used in patients with MS [5]. The second was a meta-analysis assessing the effects of cognitive intervention in MS, including only randomized controlled trials with comparable conditions [9]. Both studies agreed that the training of cognitive functions has a positive effect on patients and that this training should be an integral part of the overall care for patients with MS. Nevertheless, these studies also pointed to the contradictory results of previous research. These contradictions were in terms of the training methods used, the training plans and measurement techniques. Some of the frequent methodological problems include a small sample size, absence of a control group and problems related to output measurements. This insufficient quality of output measurement may be the reason why we do not record all the possible changes and therefore do not capture the possible positive effects [5]. A systematic review published in 2015 compared old and new studies, described the current state of the field and suggested the direction for ongoing MS research. The authors concluded that training of patients in psychiatric activities results in the improvement in cognition and brain functions. However, it is not clear to what extent the brain is capable of plasticity. This research identified contradictory results related to the efficacy of various rehabilitation techniques. Therefore, no definitive conclusions can be drawn on the effect of cognition, mood, quality of life, fatigue or how patients perceive this effect. Another factor that may also influence the results is the selection of the output measurements that were used in these studies and may not be capable of ascertaining all the possible effects. If output measures are not able to detect the changes, it does not mean that the examined rehabilitation exercise is not effective; it rather means that an insufficiently sensitive output measure has been used instead, i.e., a possible positive effect has not been detected, which, in turn, has likely led to incorrect conclusions [5].

All of the above-mentioned facts have had an influence. The research team of the psychiatric clinic has tried to create and implement a rehabilitation procedure without the known negative factors and find an evidence-based rehabilitation process. The authors have therefore attempted to create a recommended set of procedures related to the rehabilitation of cognitive function in patients with MS, which are based on the conclusions of the studies discussed in this and other articles, and, at the same time, tried to evaluate this procedure in the form of a randomized study with a control group.

## Materials and methods

### Patients

The following inclusion criteria were used: a diagnosis of MS, the score of 0–6 on the Expanded Disability Status Scale (EDSS), age 18–65, a functionally dominant upper limb (in order to operate a keyboard), and access to a computer with an Internet connection in the training environment. The following patients were excluded from the test: Patients with a history of drug or alcohol abuse, major psychiatric disorders, acute relapses, neurological diseases other than MS, or patients with an ongoing rehabilitation. Hospital records were examined in order to verify the information obtained from the patients regarding their past medical history.

Eighty patients were put forward to participate in this study. However, 22 patients

did not meet the inclusion criteria. Fifty--eight patients were randomized into the experimental and control groups. Thirty-five patients were assigned to the experimental group and six patients from this group were excluded due to the lack of training conditions. Other three ones were excluded for health reasons. Statistical analyses comprised 26 patients (22 females) in the experimental group. Twenty-three patients were randomized to the control group. From this control group, six patients were excluded for health reasons. Statistical analyses comprised 17 patients (12 females and 5 males). The "health reasons" for exclusion in both groups were: any health problems with a duration of more than 3 days or a change of medication during the study.

There were no significant differences in age (the experimental group had an average age of 41.3 years (SD = 6.5), the control group had an average age of 42.4 years (SD = 9.2), Mann-Whitney U test, U = 231, Z = 0.19 (Pearson Chi-square: 1.22, df = 1; P = 0.27), education (Pearson Chi-square: 1.30, df = 3; P = 0.73), level of disability (Pearson Chi-square: 2.3, df = 3; P = 0.51), or EDDS score (the experimental group had an average score of 3.1 (SD = 1.4), the whole control group had an average score of 3.3 (SD = 2.0; U = 218.5, Z = –0.06; P = 0.95).

### Interventions and outcome assessment

The selected and evaluated group was designed to monitor the functions targeted by the software, while, at the same time, it was sensitive enough to recognize any changes in patients with mild cognitive defects. The selected and evaluated group were subjected to carefully chosen testing techniques and self-assessment questionnaires that were selected according to the results from previous studies. These studies were where positive results were found only in the testing methods and not in the subjective evaluation [10] or purely in the subjective evaluation of the patients [11]. Furthermore, the authors also included techniques related to possible changes in the area of emotions.

### The neuropsychological testing

- Repeatability of the results on the selected and evaluated group for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS), Christopher Randolph. The RBANS is a brief, individually administered test, which measures attention, language, Visuospatial/Constructional abilities and immediate and delayed memory. The test comprises 12 subtests that can be administered by trained examiners in about 20 to 30 min. RBANS is intended for the use with adolescents and adults, aged 12– 89 years.
- Trail Making Test (TMT) – The Trail Making Test is a neuropsychological test of visual attention and task switching. It consists of two parts in which the subject is instructed to connect a set of 25 dots as quickly as possible while still maintaining accuracy. The test can provide information about visual search speed, scanning, speed of processing, mental flexibility, as well as executive functioning. It can sensitively detect cognitive impairment. This test is a part of the Halstead-Reitan Neuropsychological aspect of the selected and evaluated group.

### Questionnaires and measures

The self-assessment questionnaires and measures:

- The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) [12] is a self-assessment questionnaire that focuses on the examination of cognitive function disorder in routine daily activities. A range of somatic well--being and a range of psychological well--being are self-assessment measures related to the current psychological and somatic well-being. These are 10-point Likert type scales ranging from 0–10.
- The Schwartz SOS 10 scale is a 10-item scale intended for the field of psychiatry and psychology with regard to the evaluation of therapy. The purpose of this measure is to assess the effectiveness of treatment across a wide range of treatment facilities and various populations. It has been shown to have good psychometric properties [13].
- Beck Depression Inventory II (BDI-II) is a psychodiagnostic questionnaire assessing the presence and severity of depression. This questionnaire is frequently used in the field of clinical psychology and neuropsychology as a screening measure of the actual severity of depression.

### The objective measure:

- Hamilton's Scale of Depression (HAMD) [14].

All the test techniques have been demonstrated in the form of a pencil-paper.

### The neuropsychological rehabilitation

All patients participated in an entry examination that consisted of a neuropsychological selection and evaluation of the group. Subsequently, patients in the experimental group received training on the Happy Neuron Brain Jogging computer program, which they were later asked to work on at home. Cognitive online training HAPPY neuron Brain Jogging was created by ABET HOLDING, a.s., which is a part of the French company SBT Group.

The program contains 20 different tasks related to memory, concentration, speech, logical thinking, special orientation, and other abilities. It also offers training. Different levels of difficulty can be set thereby achieving a high variability in the exercise. This program also includes "an automatic coach", which is able to select the appropriate set of exercises to optimize the benefit for the patient. Therefore, this program could also be used by patients that are currently unable to train under the direction of a clinical psychologist or a neuropsychologist.

The training plan was designed to run 4× per week / 30 min per session for 8 consecutive weeks. Overall, there were 32 training sessions on predetermined days with a specific training plan.

The primary goals of the program included the following cognitive functions:

- memory;
- attention and concentration;
- speed and information processing;
- executive functions;
- expression and speech comprehension;
- spatial orientation and perception.

The training was primarily focused on the improvement of attention concentration, memory stimulation, improvement of logical thinking and the expansion of vocabulary. Another primary goal was to achieve improvements in the area of immediate memory, speech, delayed recognition and visual-spatial perception.

All patients were given a training sheet which included two exercises, which were the same for all participants, with the requirement of repeating the exercise three times. For the remaining time (the total time was 30 min), participants were asked to undertake an exercise of their choosing. For example, if the participant completed the required exercise in 25 min, he or she could choose another exercise for the remai-

**Tab. 2. Results including the "practice effect".**

| | Experimental group (N = 26) | | Control group (N = 17) | |
|---|---|---|---|---|
| | Z | P | Z | P |
| RBANS 1 total & RBANS 2 total | 4.903 | < 0.001 | −0.250 | ns. |
| percentile & percentile | 4.903 | < 0.001 | 0.250 | ns. |
| immediate memory & immediate memory | 2.502 | < 0.05 | 2.250 | < 0.05 |
| visuospatial/constructional & visuospatial/ constructional | 2.919 | < 0.01 | 1.206 | ns. |
| language & language | 1.668 | ns. | 0.516 | ns. |
| attention & attention | 3.470 | < 0.001 | 0.516 | ns. |
| delayed memory & delayed memory | 3.878 | < 0.001 | 0.970 | ns. |

N – number; ns. – non-significant; RBANS – Repeatability of the results on the selected and evaluated group for the Assessment of Neuropsychological Status

**Tab. 3a. Comparison of TMT test results.**

| | Experimental group (N = 26) | | Control group (N = 17) | |
|---|---|---|---|---|
| | Z | P | Z | P |
| TMT A | 2.157 | < 0.05 | 1.455 | ns. |
| TMT B | 2.800 | < 0.01 | 0 | ns. |

**Tab. 3b. TMT neuropsychological test.**

| | Experimental group (N = 26) | | Control group (N = 17) | | Mann-Whitney U test |
|---|---|---|---|---|---|
| | M | SD | M | SD | |
| Intake test set | | | | | |
| TMT A | 50.1 | 16.0 | 74.2 | 47.1 | ns. |
| TMT B | 91.5 | 32.6 | 120.7 | 63.0 | ns. |
| Exit test set | | | | | |
| TMT A | 40.0 | 14.8 | 58.2 | 38.3 | ns. |
| TMT B | 81.3 | 33.2 | 121.1 | 67.3 | ns. |

M – mean; N – number; ns. – non-significant; SD – standard deviation; TMT – Trail Making Test

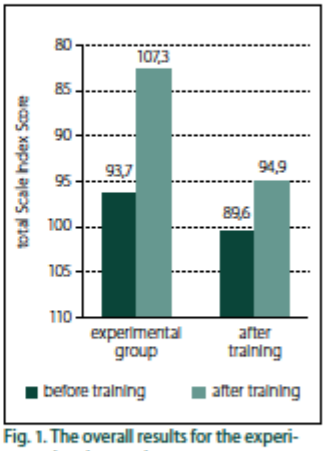



**Fig. 1. The overall results for the experimental and control groups.**
Obr. 1. Celkové výsledky pro výzkumnou a kontrolní skupinu.

trol and experimental groups are shown in the following diagram (Fig. 1). The diagram clearly shows improvements for the experimental group.

The TMT neuropsychological test was used in this study with the following results: the initial comparison of both groups (the experimental and control groups) showed no significant differences. The comparison of the results for both groups in terms of the intake and exit examinations is shown in Tab. 3. The TMT test results showed significant improvement in attention concentration, even after the "practice effect". This was measured within the control group and taken into account.

### Results of the self-report measures and other cognitive tests

No statistically significant differences for the experimental and control groups were observed for all utilized methods prior to the training. Likewise, no statistically significant differences were recorded after the training. The evaluation of the results for these techniques is shown in Tab. 4.

Comparing the data of the self-assessment measures gathered during the input and exit interviews, the results were demonstrably better in favor of the experimental group. An improvement was seen across all five scales, while the improvement in the most objective BDI scale was statistically significant – on average 4.6 points. Nonetheless, some improvement was also seen in the control group and, when standard deviation was included in the comparison, no statistically significant improvement was observed for the experimental group. Thus, the improvement in subjective perception can occur without targeted cognitive training, particularly if the patient feels that enough time has been devoted to him or her. As for the objective indicators, however, this improvement is not visible.

### The overall evaluation

In terms of assessing the results, subjective and objective techniques and measures have to be evaluated separately. Statistically significant improvements for the experimental group were observed in nearly all the objective tests (Tab. 5). As for the self-assessment scales, the results are less pronounced (Tab. 6).

When comparing the objective with the self-assessment measures, it is clearly shown that the objective techniques demon-

Tab. 4. The results of the self-assessment questionnaires for the experimental and control groups.

| | Experimental group (N = 26) | | Control group (N = 17) | |
|---|---|---|---|---|
| | Z | P | Z | P |
| BDI | 3.062 | < 0.01 | –0.267 | ns. |
| HAMD | 3.801 | < 0.001 | 0.289 | ns. |
| CFQ | 0.400 | ns. | 0.750 | ns. |
| SOS | 2.245 | < 0.05 | 0.485 | ns. |
| SP | 0.417 | ns. | 0.289 | ns. |
| PP | 1.376 | ns. | 1.664 | ns. |

BDI – Beck Depression Inventory; CFQ – Cognitive Failures Questionnaire; HAMD – Hamilton's Scale of Depression; N – number; ns. – non-significant; PP – mental well-being; SOS – Schwartz SOS Scale; SP – somatic well-being

Tab. 5. The results of the objective measures for the experimental and control groups.

| | Experimental group (N = 26) | | Control group (N = 17) | |
|---|---|---|---|---|
| | Z | P | Z | P |
| RBANS | 4.903 | < 0.001 | –0.25 | ns. |
| TMT A | 2.157 | < 0.05 | 1.455 | ns. |
| TMT B | 2.800 | < 0.01 | 0 | ns. |
| HAMD | 3.801 | < 0.001 | 0.289 | ns. |

HAMD – Hamilton's Scale of Depression; N – number; ns. – non-significant; RBANS – Repeatability of the results on the selected and evaluated group for the Assessment of Neuropsychological Status; TMT – Trail Making Test

Tab. 6. The results of the subjective measures for the experimental and control groups.

| | Experimental group (N = 26) | | Control group (N = 17) | |
|---|---|---|---|---|
| | Z | P | Z | P |
| BDI | 3.062 | < 0.01 | –0.267 | ns. |
| CFQ | 0.400 | ns. | 0.750 | ns. |
| SOS | 2.245 | < 0.05 | 0.485 | ns. |
| SP | 0.417 | ns. | 0.289 | ns. |
| PP | 1.376 | ns. | 1.664 | ns. |

BDI – Beck Depression Inventory; CFQ – Cognitive Failures Questionnaire; N – number; ns. – non-significant; PP – mental well-being; SOS – Schwartz SOS Scale; SP – somatic well-being

strated a significant positive effect relating to the cognitive training conducted within this study. By using only the self-assessment measures (subjective), the positive effect of such training would not be recognized.

As for the most efficient RBANS test on the selected and evaluated group, a significant improvement has been observed in the immediate memory and in the "Visuo-spatial/Constructional" sub-scores. On the other hand, the lowest score was found in the "Language" sub-score. The results of this study do not clearly explain the difference in the effect of the cognitive training preformed for the various categories of cognitive functions. We assume that a significant influence lies within the fact that the proposed cognitive exercises almost always contain a memory component – i.e. even exercises related to speech function train this memory component while also training attention.

## Discussion

The focus of many studies has been the effectiveness of cognitive training. The early studies focused on the training of cognitive functions in patients with traumatic brain injury [15]. Relatively few studies have been conducted on the treatment of cognitive disorders. Some studies revealed the benefits of cognitive rehabilitation for people with MS while others have shown no improvement. The conclusions of these studies were, however, limited by methodological problems, such as initial differences between groups, the use of qualitative rather than quantitative research, and the need to rely on case studies. This prompted the need for a methodologically thorough research, ideally with a placebo-controlled, randomized design [2]. In 2013, Mantynen et al published a randomized controlled trial involving 102 patients with relapsing remiscent MS. The patients were randomly assigned into two groups, a training group and a control group. The training group received rehabilitation for cognitive functions once a week in 60-min sessions for 13 weeks. The control group received no training. Neurological intake and exit interviews were conducted for both groups. The authors concluded that neuropsychological rehabilitation did not improve cognitive performance, but reduced the perception of patients' cognitive deficits and thereby positively influenced their quality of life. This means that although the effect has not been clearly demonstrated in the testing material used, patients reported as feeling better, subjectively [8]. Other studies have shown the importance of taking into account that plasticity represents the basic developmental ability of the brain, learning, and memory even for healthy individuals. In the context of MS, this term (Plasticity) encompasses molecular, synaptic, and cellular events, and even the reorganization of the

cortex or fibers that are necessary to recover from acute or chronic damage to recovery. A very promising method for evaluating this theory is MRI, functional MRI (fMRI), and DTI imaging [16]. The use of these advanced MRI techniques on MS patients has recently demonstrated that the plasticity and functionally relevant long-term reorganization processes are preserved in the most advanced stages of the disease, and that these phenomena are functionally important to maintain motor and cognitive functions. Nonetheless, only a few studies explored the mechanisms of the targeted rehabilitation up to this point. Another deficiency lies in the fragmented and incomplete data provided in the available studies, despite the fact that cognitive and motor rehabilitation plays a key role in the improvement of patients with MS [7].

The purpose of our study was therefore to build on the previously mentioned need for objective research, while trying to suppress all the known defects from previous studies that lead to unproductive/misleading results. Therefore, the initial requirement was to produce a study with a significant number of patients that allowed for a discernible statistical evaluation, while, at the same time, allowing for a wide range of testing techniques to be used. The cited studies always included either a low number of patients, which allowed for very unproductive quantitative evaluation [17] or studies that allowed for a large number of patients but utilizing only a limited amount of testing material, which influenced their conclusions – the use of only self-assessment methods does not show the condition of the patient objectively, but only reflects on his/her own assessment of the situation, which can be influenced, for example, by the fact that someone is interested in the patient [3]. Thus, by combining the need for statistical evaluation and the possibility of using a wide range of testing material, we consider that we have addressed these shortcomings and intended to enroll approximately 20–30 patients for both groups.

Among other factors, the frequency and duration of training sessions have been shown to have a major impact on the effectiveness of the training. For example, training only once per week leads to the improvements to only some of the features. Likewise, a study by Tesar et al showed significant improvements in executive function and special-constructional abilities, but no significant improvements in memory or fatigue values [18]. Furthermore, Rosti-Otajärvi showed a positive effect on the rehabilitation of cognitive functions on perceived cognitive impairment. Decreased levels of depression and fatigue were also noted. However, these results were verified only through the use of self-assessment scales [19]. On the other hand, training that occurs 3–6 times per week for 6–12 weeks showed the improvement that was manifested in a number of cognitive functions [20]. Some patients even experienced improvements in the activities of daily living [3] and improvements in emotions [20–22]. After a systematic review of Mitolo [5] and Magalhães [9], we have chosen to train 4× per week with 30 mins per session for 8 consecutive weeks. Therefore, we had 32 training sessions overall that took place on predetermined days and followed a specific training plan. The duration of the training was carefully chosen to allow for the notation of positive and verifiable results. Some of the previous studies used short or low intensity training – e.g. no improvement in cognitive performance, but a positive effect on cognitive deficit was found [8]. The authors believe that training once a week for 60 min cannot lead to objectively measurable improvement, but that only the subjective perception of patients may be positively influenced by such training. Comparing and examining individual studies, we decided on a target training time of approximately 4× per week for at least 2 months. Individual studies use different computer training methods. For example, Messinis et al study summarize positive results when using the RehaCom computer program [23]. Patients perceived this training very positively. Based on the comparison and examination of individual studies, we decided the target training time of approximately 4× per week for at least 2 months. A shorter training time appears to be not so effective, while longer training times lead to increased fatigue and memory concentration problems by patients with MS.

The use of the Happy Neuron Brain Jogging software has proven to be very useful in fine tuning the patients and for the adherence to the training parameters away from the sessions with the therapist. Patients viewed the software as user-friendly. They received the instruction to perceive this training as entertainment rather than rehabilitation and as an opportunity to actively participate in the improvement of their condition. This recommendation was accepted without any difficulty.

The training results were recorded immediately after the end of the training session with the help of a specially developed web program. In the event of a breakdown in the prescribed training program, the patient was contacted. This ensured a strict adherence to the prescribed training conditions. The Happy Neuron Brain Jogging training program was chosen for its acceptable price for patients and also because it is in the Czech version.

A great deal of attention was paid to the creation of the selected and evaluated group. We intended to compile a group focused on trained functions, while trying to be sensitive enough to recognize the changes in patients with mild cognitive deficit. Based on the review of previous studies [10], the testing methods included objective as well as self-assessment measures (subjective). We also included methods that focused on the changes in the area of emotions. The objective part of this research examined the quantitative indicators, while the subjective part of this research allowed for the elimination of the placebo effect that was measured in the control group. Furthermore, this shows the importance of having a control group – since most of the published studies include a control group, but do not always use it for the placebo effect, and the results of the experimental and control groups generally do not differ [24]. Therefore, we included a wide range of testing methods – both objective (RBANS, TMT, HAMD etc.) and subjective (BDI-II, SOS, SIPPP, CFQ).

An an important part in the evaluation of the results was to eliminate the practice effect, which occurs in both the experimental and control conditions, and which is also measurable by objective test methods. The elimination of the practice effect measured in the control group from the results of the experimental group will show the actual effect of the measured cognitive training.

Patients did not participate in any other form of cognitive training and did not use cognitive enhancing drugs during this study.

Our study presented statistically significant improvements for the patients included in the experimental group, even after allowing for the practice and placebo effects, while no change was seen in patients in the control group, after allowing for the practice and placebo effects. As for the RBANS on the se-

lected and evaluated group, the results of the experimental group showed the greatest improvement in the immediate memory and Visuospatial/Constructional coordination, which corresponded with the used Neuron software technology that focused on graphic objects rather than purely verbal objects.

The results of this study demonstrate a positive effect of neuropsychological rehabilitation in patients with MS that participate in regular computer-controlled training, in our case, 4× per week for 8 consecutive weeks.

### Limitations

The efforts to limit the placebo effect and the practice effect recommend the use of three groups of patients: 1. an experimental group; 2. a placebo group that would be kept in some contact with the research team; and 3. a control group that would have no contact with the research team. In this way, more accurate assessment of the training results can be obtained. In this study, the control group would ideally play a role of placebo effect. Nevertheless, the comparison of the results between the placebo and control groups would allow for a targeted elimination of the placebo effect from the practice effect. We perceive that the practice effect as the effect that arises during testing and is manifested in both the experimental and control groups should be eliminated as a such. However, this influence of a practice effect should be differentiated from the above-mentioned placebo effect.

This study also did not include follow-up examinations. These would have been useful for demonstrating of otherwise sustained effect of the measured improvement in the patient's cognition.

## Conclusion

The results of this study show a positive effect of neuropsychological rehabilitation in patients with MS in the above-mentioned structured training. The results showed improvements for the experimental group in the overall RBANS testing of the group and in other objective techniques. The improvements were shown to be statistically significant – even after allowing for the practice/placebo effect measured in the control group. The greatest improvement was shown to be in the areas of memory and attention.

To summarize, the rehabilitation of cognitive function has a positive effect in patients with MS, provided that a certain set of criteria are met, both within the diagnostic process and especially within the training program. The important part lies not only in the frequency of the training, but also in its distribution over time. The training in our study occurred 4× per week with 30 min sessions at a time. Another important training factor was the choice of software. In this case, Happy Neuron Brain Jogging was used, and patients rated this software as user-friendly, interesting and affordable for them. The fact that the software is available in the Czech language is an important factor. From our point of view, the program fulfilled all the requirements for training the specific functions that our study was targeting. The patients received and kept this training on a CD, so that they could continue their training after the termination of the project. The long-term benefit of such training is a suggestion for further research.

We assume that the positive effect of the rehabilitation program can have a significant impact on improving the quality of life of MS patients and improve their chance of obtaining useful employment. This, however, also needs to be confirmed by studies focused on the quality of life of MS patients.

### Ethical principles

All patients provided written informed consent and the study protocol was approved by the ethics committee of the Charles University Faculty Hospital and all methods were performed in accordance with the relevant guidelines and regulations.

### Disclosure

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

### References


**1.** Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. Curr Opion Neurol 2011; 24(3): 244–249. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283466a43b.

**2.** Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2008; 7(12): 1139–1151. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70259-X.

**3.** Stulbergen AK, Becker H, Perez F et al. A randomized controlled trial of a cognitive rehabilitation intervention for persons with multiple sclerosis. Clin Rehabil 2012; 26(10): 882–893. doi: 10.1177/0269215511434997.

**4.** Chmelarova D, Ambler Z, Dostal M et al. Cognitive rehabilitation in patients with multiple sclerosis. Cesk Slov Neurol N 2014; 77/110(6): 677–683.

**5.** Mitolo M, Venneri A, Wilkinson ID et al. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: a systematic review. J Neurol Sci 2015; 354(1–2): 1–9. doi: 10.1016/j.jns.2015.05.004.

**6.** Prosperini L, Piattella MC, Gianni C et al. Functional and structural brain plasticity enhanced by motor and cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. Neural Plast 2015; 2015: 481574. doi: 10.1155/2015/481574.

**7.** De Luca J, Nocentini U. Neuropsychological, medical and rehabilitative management of persons with multiple sclerosis. NeuroRehabilitation 2011; 29(3): 197–219. doi: 10.3233/NRE-2011-0695.

**8.** Mäntynen A, Rosti-Otajärvi E, Koivisto K et al. Neuropsychological rehabilitation does not improve cognitive performance but reduces perceived cognitive deficits in patients with multiple sclerosis: a randomised, controlled, multi-centre trial. Mult Scler 2014; 20(1): 99–107. doi: 10.1177/1352458513494487.

**9.** Magalhães R, Alves J, Thomas RE et al. Are cognitive interventions for multiple sclerosis effective and feasible? Restor Neurol Neurosci 2014; 32(5): 623–638. doi: 10.3233/RNN-140388.

**10.** Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. J Neurol Sci 2006; 245(1–2): 41–46. doi: 10.1016/j.jns.2005.08.019.

**11.** Rosti-Otajärvi E, Mäntynen A, Koivisto K et al. Neuropsychological rehabilitation has beneficial effects on perceived cognitive deficits in multiple sclerosis during nine-month follow-up. J Neurol Sci 2013; 334(1–2): 154–160. doi: 10.1016/j.jns.2013.08.017.

**12.** Broadbent DE, Cooper PF, FitzGerald P et al. The cognitive failures questionnaire (CFQ) and its correlates. Br J Clin Psychol 1982; 21(1): 1–16. doi: 10.1111/j.2044-8260.1982.tb01421.x.

**13.** Dragomirecka E, Lenderking WR, Motlova L et al. A brief mental health outcomes measure: translation and validation of the Czech version of the Schwartz Outcomes Scale-10. Qual Life Res 2006; 15(2): 307–312. doi: 10.1007/s11136-005-1389-y.

**14.** Bagby RM, Ryder AG, Schuller R et al. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? Am J Psychiatry 2004; 161(12): 2163–2177. doi: 10.1176/appi.ajp.161.12.2163.

**15.** Man DW, Soong WY, Tam SF et al. Self-efficacy outcomes of people with brain injury in cognitive skill training using different types of trainer–trainee interaction. Brain Inj 2006; 20(9): 959–970. doi: 10.1080/02699050600909789.

**16.** Giacomini PS, Arnold DL. Non-conventional MRI techniques for measuring neuroprotection, repair and plasticity in multiple sclerosis. Curr Opin Neurol 2008; 21(3): 272–277. doi: 10.1097/WCO.0b013e32830052b.

**17.** Brissart H, Leroy M, Morele E et al. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. Neurocase 2013; 19(6): 553–565. doi: 10.1080/13554794.2012.701644.

**18.** Tesar N, Bandion K, Baumhackl U. Efficacy of a neuropsychological training programme for patients with multiple sclerosis – a randomised controlled trial. Wien Klin Wochenschr 2008; 117(21–22): 747–754. doi: 10.1007/s00508-005-0470-4.

**19.** Rosti-Otajärvi EM, Hämäläinen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2014; (2): CD009131. doi: 10.1002/14651858.CD009131.pub3.

**20.** Brenk A, Laun K, Haase CG. Short-term cognitive training improves mental efficiency and mood in patients with multiple sclerosis. Eur Neurol 2008; 60(6): 304–309. doi: 10.1159/000157885.

**21.** Mattioli F, Stampatori C, Zanotti D et al. Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2010; 288(1–2): 101–105. doi: 10.1016/j.jns.2009.09.034.

**22.** Parisi L, Rocca MA, Mattioli F et al. Changes of brain resting state functional connectivity predict the persistence of cognitive rehabilitation effects in patients with multiple sclerosis. Mult Scler 2014; 20(6): 686–694. doi: 10.1177/1352458513506492.

**23.** Messinis L, Nasios G, Kosmidis MH. Efficacy of a computer-assisted cognitive rehabilitation intervention in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a multicenter randomized controlled trial. Behav Neurol 2017; 2017: 5919841. doi: 10.1155/2017/5919841.

**24.** Solari A, Motta A, Mendozzi L et al. Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis: a randomized, double-blind controlled trial. J Neurol Sci 2004; 222(1–2): 99–104. doi: 10.1016/j.jns.2004.04.027.

# Epileptické a psychogenní neepileptické záchvaty: přínos jednotné terminologie a možnosti psychoterapeutické péče

**Mgr. Dana Chmelařová[1,2,3], MUDr. Hana Vacovská[1]**
[1]Neurologická klinika FN Plzeň
[2]Psychiatrická klinika FN Plzeň
[3]Lékařská fakulta UK Plzeň

**Přehledový článek se v první části zaměřuje na diferenciální diagnostiku epileptických (ES) a neepileptických (NES), především psychogenně podmíněných záchvatů (PNES). Zamýšlí se nad potížemi, které mohou vzniknout následkem nejednotné mezioborové terminologie. V druhé části nabízí nové možnosti psychoterapie u pacientů s PNES a pacientů s kombinací ES a PNES. V závěru je uvedena kazuistika pacientky, u které byla, vzhledem k diagnóze kombinované ES a PNES záchvaty, zavedena kromě antiepileptické medikace i psychoterapie. Konkrétně byla využita Leunerova katatymně imaginativní psychoterapie (KIP). Je zdůrazněna nutnost multidisciplinární spolupráce neurologa, psychiatra a klinického psychologa.**

**Klíčová slova:** epileptické záchvaty, psychogenní neepileptické záchvaty, diferenciální diagnostika, psychoterapie, katatymně imaginativní psychoterapie.

## *Epileptic and psychogenic non-epileptic seizures: benefits of uniform terminology and psychotherapeutic treatment options*

**In the first part the overview article is focused on the differential diagnostics of epileptic (ES) and non-epileptic (NES), mostly psychogenic non-epileptic seizures (PNES). It emphasizes the difficulties which can occur as a result of disunited interdisciplinary terminology. In the second part the article offers new possibilities of psychotherapy in patients with PNES and patients with combined EP and PNES. At the end of the article there is a case report of a female patient with the diagnosis of combined EP and PNES seizures; the patient has been treated both antiepileptic medication and psychotherapy. Specifically, katathym imaginative psychotherapy (KIP; also known as guided affective imagery, GAI) has been used. The article shows the necessity of interdisciplinary cooperation of a neurologist, psychiatrist, and clinical psychologist.**

**Key words:** psychogenic non-epileptic seizures, epileptic seizures, differential diagnosis, psychotherapy of PNES, katathym imaginative psychotherapy.

Psychiatr. praxi 2012; 13(2): 54–57

## Úvod

Epilepsie (EP) je jedním z nejčastějších chronických neurologických onemocnění, a to jak u dospělých, tak u dětských pacientů. Její incidence se ve vyspělých zemích pohybuje mezi 24–53/100 000 jedinců za rok, v rozvojových zemích je až trojnásobně vyšší (1). Vyskytuje se v jakémkoliv věku a uvádí se, že až u 5 % populace se někdy za život objeví alespoň jeden epileptický záchvat. Spojení EP s psychickými poruchami, především úzkostí, depresí, suicidálním chováním, kognitivním deficitem či psychotickými příznaky, je úzké. V poslední době je však stále více v popředí zejména problematika diferenciální diagnostiky mezi epileptickými a neepileptickými, především psychogenně ovlivněnými záchvaty.

## Klasifikace

V dostupné literatuře panuje značná nejednotnost jednak v rámci jednotlivých atributů klasifikace a zároveň i nejednotnost v oblasti terminologie. Pro přehlednost zde předkládáme klasifikaci v tabulkách (1–3).

Základem diferenciální diagnostiky je odlišení ES (tabulka 1) a neepileptických záchvatů (NES), přičemž neepileptické záchvaty rozdělujeme do dvou skupin, a to na somaticky podmíněné (tabulka 2) a psychogenně podmíněné (PNES) (tabulka 3). Oproti výše uvedené klasifikaci se dle semiologické klasifikace záchvatů neepileptické záchvaty označují jako paroxysmální události (2).

V rámci PNES se nejednotnost klasifikace a terminologie projevuje v několika následujících oblastech. U nevědomě navozených záchvatů někteří autoři užívají termín konverze jako synonymum k termínu disociace (1, 3). Setkáme se však i s odlišením těchto dvou termínů vycházejícím z odlišného vzniku obranných psychických mechanizmů. V tomto případě je *disociace* chápána jako obranný mechanizmus, který jedinec nevědomě použije, když jeho psychika není schopna se vyrovnat s určitým psychickým obsahem. Může nastat i u relativně zralého a psychicky vyrovnaného jedince za situace neúnosné traumatizace (např. když je obětí znásilnění, přepadení, havárie apod.). *Konverze* je psychický mechanizmus, vlivem kterého je pro pacienta neúnosný psychický soubor pocitů, přání a myšlenek na-

***Tabulka 1.*** Klasifikace EP záchvatů dle ICES, 1981 (1)

| | | |
|---|---|---|
| **Parciální** | počáteční klinické projevy nebo EEG obraz svědčí pro počátek záchvatu v jedné hemisféře | |
| | **Simplexní** | bez narušení vědomí |
| | **Komplexní** | s narušeným vědomím |
| **Generalizované** | zapojení obou hemisfér, vědomí bývá narušeno (absence, myoklonické záchvaty, klonické záchvaty, tonicko-klonické záchvaty, atonické záchvaty) | |
| **Neklasifikované epileptické záchvaty** | záchvaty, u kterých není dostatek údajů ke klasifikaci nebo které svou povahou nezapadají do žádné z výše uvedených kategorií | |

**Tabulka 2.** Somaticky podmíněné neepileptické záchvaty (1, 5)

| Dospělí | Děti | |
|---|---|---|
| | Typy záchvatů | Věk obvyklého výskytu |
| Oběhové poruchy | Neepileptické novorozenecké záchvaty | NV, KV |
| Metabolické a endokrinní poruchy | Apnoe, tonická protahování, třesy, dystonické ataky, kmenové deliberační fenomény | NV, KV |
| Toxické a lékové vlivy, abstinenční příznaky | Výrazné úlekové reakce, hyperekplexie (stiff baby syndrom, startle disease) | NV, KV, PDD |
| Cerebrovaskulární příhody | Familiární syndrom rektální bolesti | NV, KV, PDD |
| Periodické obrny | Benigní novorozenecké spánkové myoklonie | NV, KV |
| Paroxyzmální vertigo | Patologické neepileptické myoklonie | NV, KV, PDD |
| Extrapyramidové hyperkinézy | Otřásání se, chvění se (shuddering attacks), epizody třesu | KV, BV |
| Poruchy spánku | Afektivní záchvaty | NV, KV, BV |
| | Sandifer syndrom a gastroezofageální reflux | NV, KV |
| | Masturbace | KV, BV, PV, ŠV a PDD |
| | Spazmus nutans | KV, BV, PV |
| | Syndrom kývavé panenky | KV, BV, PV |
| | Opsoclonus-myoclonus syndrom | BV, PV, ŠV |
| | Benigní paroxyzmální tonická deviace pohledu nahoru v dětství | KV, BV |
| | Paroxyzmální spánkové poruchy NREM a REM spánku | BV, PV, ŠV, A a u některých PDD |
| | Stereotypy | KV, BV, PV, ŠV a PDD |
| | Migréna, migrenózní ekvivalenty a paroxyzmální příhody v dětství s předpokladem patogenetického vztahu k migréně | BV, PV, ŠV, A a u některých PDD |
| | Paroxyzmální pohybové poruchy | KV, PV, ŠV PDD |
| | Hyperventilační syndrom akutní a chronický | ŠV a PDD |
| | Neepileptické psychogenní záchvaty v dětství a adolescenci | ŠV a PDD |

*Poznámky:* Typizace věku: NV – novorozenecký věk, KV – kojenecký věk, BV – batolecí věk, PV – předškolní věk, ŠV – školní věk, A – adolescence, PDD – přesah do dospělosti

**Tabulka 3.** Psychicky podmíněné neepileptické záchvaty (1, 3)

| | | |
|---|---|---|
| Nevědomě navozené záchvaty | Disociace (konverze) – nejčastěji disociativní křeče, disociativní porucha motoriky a disociativní fuga, somatoformní porucha | |
| Vědomě navozené záchvaty | Předstírané poruchy | ▪ Jsou z větší části kontrolované vědomím<br>▪ Vedou k přímému dosažení určitých zisků<br>▪ Často se vyskytují u pacientů se známkami disharmonického vývoje osobnosti nebo s rozvíjející se poruchou osobnosti |
| | Simulace | Vědomé předstírání potíží s předem vykalkulovaným ziskem (např. získání ID) |
| Poruchy osobnosti a chování | např. Münchhausenův syndrom a jeho varianty | |
| Afektivní záchvaty (u dětí) | | |
| Panické ataky | | |

hrazen tělesným příznakem, většinou alterací senzorických a motorických onemocnění (4, 5). To znamená, že nepřítomnost traumatické události v životě pacienta (což je z naší praxe běžná situace) nevylučuje PNES a naopak umožňuje užití odlišných terapeutických možností s větší výtěžností pro pacienta. V klasifikaci MKN-10 jsou psychické poruchy vznikající jak mechanizmem disociace, tak konverze zařazeny společně do skupiny F44 disociativní (konverzní) poruchy. V klasifikaci DSM IV je kategorie disociační poruchy a somatoformní poruchy. Konverzní porucha je řazena jako podkategorie somatoformních poruch.

Nejednotnost panuje i v klasifikaci Münchhausenova syndromu a Münchhausenova syndromu by proxy. Domníváme se, že u Münchhausenova syndromu je primární porucha osobnosti (1, 3), a není proto vhodné jej řadit pod vědomé poruchy (5). V MKN10 je Münchhausenův syndrom řazen pod jiné poruchy osobnosti a chování u dospělých (F 68). Tato diagnóza zároveň vylučuje simulaci (Z76.5) a Münchhausenův syndrom v zastoupení (T74.8).

V neposlední řadě vnímáme i diagnosticky velmi obtížné odlišení simulace a předstírané poruchy v rámci záchvatů s vědomou kontrolou a zároveň i odlišení záchvatů s vědomou kontrolou a bez vědomé kontroly.

Dále musíme brát v úvahu, že v dětském věku se neepileptické záchvaty významně liší od záchvatů v dospělosti (tabulka 2). V dětství a adolescenci je tedy rovněž často řešena diferenciální diagnostika mezi ES a PNES (6).

Dle semiologické klasifikace záchvatů mezi epileptické záchvaty řadíme i tzv. „hypermotorické záchvaty", což jsou pohyby zejména trupu a končetin, imitující normální pohyby, které jsou ale v dané situaci neadekvátní a obyčejně postrádají smysl. Pohyby se stereotypně opakují a vytvářejí dojem činnosti. Záchvat trvá často méně než minutu a vědomí může být zachováno. Negativní nález na EEG a bizarní vzhled při zachovaném vědomí může vést i k chybné diagnóze neepileptických záchvatů psychogenních (7).

Výraznou heterogenitu PNES považujeme za překážku, která značně komplikuje jednot-

nou klasifikaci do podskupin podle převažující etiologie.

Jako nejčastější psychiatrická komorbidita u nemocných s ES a PNES je uváděna depresivní porucha, úzkostné poruchy a poruchy osobnosti.

## Vývoj terminologie PNES z historického pohledu

PNES popsal již Hippokrates, jasně je oddělil od epileptických a pojmenoval je hysterickými. Disociační podklad hysterie poprvé uvádí do medicínské literatury Moreau de Tours. K největšímu rozkvětu studia hysterie dochází na konci 19. století v Paříži, kde pod Charcotovým vedením sledují vztah sexuality, hypnotického transu, sugestibility a hysterické konverze Janet a Freud. Sám Charcot pokládá záchvaty za hlavní příznak hysterie (hysterie major) a ostatní konverzní příznaky za hysterii minor. Věří však i v přítomnost organické léze jako podkladu záchvatů. Janet zakládá dodnes uznávané teoretické podklady čistě psychické etiologie hysterických záchvatů, jejich disociativní podklad a vztah k předchozímu duševnímu traumatu v minulosti (8). Freud pracuje nejprve obdobně se sexuálním traumatem, nicméně později přechází k populárnější teorii hysterie: transformace-konverze neuskutečněných sexuálních prožitků a následného psychického rozporu do tělesných příznaků (9). V průběhu 20. století se od terminu hysterie postupně upouštělo z důvodu, že byl mezi laickou veřejností značně zprofanován a získal negativní pejorativní nádech. Užívaly se pak termíny hysteroepilepsie, konverzní záchvaty či pseudozáchvaty. Poslední pojem je dnes považován za nevhodný, zlehčující a není již doporučován (10). V současné epileptologii je tedy užíván termín psychogenní neepileptické záchvaty (PNES). Rozumíme tím záchvatovitě se vyskytující stavy, které připomínají záchvaty epileptické, ale nejsou podmíněny EP výbojem mozku, ale mechanizmy psychogenními. Semiologie PNES je velmi různorodá, protože nejde o jednu chorobu, ale o souhrnné označení skupiny symptomů, které se vyskytují u různých psychiatrických poruch (1). Nejednotnost terminologie je dále komplikována jednostranně zjednodušujícím pohledem některých lékařů, a to jak ze strany neurologů, tak i ze strany psychiatrů, kteří ztotožňují PNES pouze s disociativními poruchami (zejména disociativními křečemi). Rovněž panuje nejednotnost oproti americkým psychiatrům ohledně shodného původu konverzních záchvatů a disociativních poruch, nyní však převažuje tendence ke sjednocení podle MKN-10 pod diagnózou disociativní záchvaty (4, 9). Jako podmět k mezioborové diskuzi výše uvádíme model, který vychází z rozdělení psychicky podmíněných záchvatů dle úrovně jejich vědomé, respektive nevědomé kontroly.

## Diferenciální diagnostika

Základní diagnostická rozvaha tedy musí zahrnovat, kromě podrobného anamnestického rozboru a odlišení somatických příčin záchvatů, laboratorní metody (hlavně u záchvatů vyvolaných metabolickými či toxickými noxami) a EEG – jehož výtěžnost je však proměnlivá (chybění iktálního EEG korelátu není výjimečné u záchvatů parciálních simplexních, ale i některých parciálních komplexních). Diagnosticky obtížné je například rozpoznání hypermotorických záchvatů. Nejvýtěžnějším prostředkem pro odlišení ES a PNES je video-EEG monitorace. Skutečnost, že diferenciální diagnostika ES a NES není snadná, potvrzují literární zdroje, podle nichž zhruba pětina až čtvrtina dospělých pacientů vedených pod diagnózou farmakorezistentní EP ve skutečnosti trpí jinými (neepileptickými) záchvaty (1). Nesprávná diagnóza může být podložena i přítomností léze na MRI mozku u pacientů s neurologickými komorbiditami. Agresivní antiepileptická a symptomatická léčba, při nerozpoznané přítomnosti PNES, včetně ventilační podpory, s sebou nese potenciálně závažné nežádoucí účinky. Správná a časná diagnóza PNES může předejít významnému iatrogennímu poškození neadekvátní léčbou i úmrtí pacienta (11). Nejobtížnější zejmé zůstává péče o pacienty s farmakorezistentní epilepsií. Tato skupina pacientů často zahrnuje pacienty, u nichž dochází ke kombinaci ES a PNES (viz kazuistika). Stejně tak u pacientů, u nichž byla indikována a následně úspěšně provedena resekční operace pro farmakorezistentní EP, se mohou nově objevit psychogenní záchvaty a paranoidní projevy (12). U některých nemocných totiž může dojít k dramatickým rozporům mezi uspokojivým epileptologickým efektem (vymizení záchvatů či výrazná redukce jejich frekvence) a podstatným zhoršením v subjektivním prožívání, vedoucím k vyvinutí nových čistě psychogenních neepileptických záchvatů (13) a v extrémních případech až k sebevraždám (14).

## Důsledky nejednotnosti klasifikace/terminologie

Důsledkem nejednotnosti v klasifikaci a terminologii může dojít až k špatné diagnóze v konkrétním případě. Tak například nenalezení traumatické události v životě pacienta by tedy mohlo vést k mylnému odvrácení se od možnosti přítomnosti psychogenních faktorů (jak se v praxi bohužel opakovaně stává) a odeslání pacientů z psychiatrické či psychologické ambulance zpět k neurologovi s tím, že PNES nebylo potvrzeno. Cílem péče o nemocné s PNES, případně o pacienty s kombinací PS a PNES, je časně a pozitivně (tedy ne způsobem „nejde o epilepsii") stanovit diagnózu, zabránit opakování záchvatů a dosáhnout vymizení základní psychopatologie (15). Nesprávně vedená léčba s sebou nese významné zbytečné riziko léčby antiepileptiky a invazivními, potenciálně zdraví ohrožujícími zákroky.

Bagatelizace PNES není na místě. Ukazuje se, že pacienti s PNES a epilepsií vnímají svůj život jako stejně stresující, což ovlivňuje kvalitu nejen jejich života, ale i života jejich blízkých. Medicínské a ekonomické aspekty PNES pak mají i celospolečenskou dimenzi (15).

Z pohledu psychologa je pak vhodné pro různé druhy PNES užít různé druhy PT – a zde je zase důležitým východiskem správná a jasně deklarovaná diagnóza.

## Terapeutické a psychoterapeutické (PT) možnosti při léčbě EP a PNES

Na základě výše uvedeného historického pohledu a popsané etiologie potíží doporučujeme běžně užívané terapeutické přístupy, tzn. zejména kognitivně behaviorální terapii a relaxační techniky, rozšířit i o další terapeutické techniky – u pacientů s PNES a v určitých případech i u pacientů s kombinací ES a PNES.

- Kognitivně behaviorální (KBT)
- Autoregulační a relaxační (autogenní trénink, dechová-relaxační cvičení apod.)
- Sugestivní a hypnotická PT
- Imaginační a psychoanalytická PT
- Rodinná a skupinová PT

Psychoterapie je hlavním léčebným přístupem u pacientů s PNES. Dosud však o ní byly publikovány takřka výhradně retrospektivní nerandomizované studie a i podle nich je jejich účinnost nepotvrzená (15). Chybí literatura, která by srovnávala různé terapeutické postupy. Je zřejmé, že významnou roli hraje motivace pacienta.

Většina studií vyznívá ve smyslu, že pacienti léčení si vedou lépe než pacienti neléčení za předpokladu individualizovaného přístupu a obzvláště při využití kombinace několika terapeutických postupů (15).

## Závěr

Diferenciální diagnostika ES a PNES je velmi komplikovaná, špatná diagnóza může vést

až k iatrogenním poškozením pacienta. Situace je, mimo jiné, i významně komplikována nejednotnou klasifikací PNES. Tato nejednotnost vychází vždy z různého úhlu pohledu autora dané klasifikace a účelu daného členění. Často vede k vzájemným mezioborovým nepochopením a v konečném důsledku může vést i ke špatné diagnóze či ne zcela ideální terapii. Jeví se jako nezbytné, aby diferenciální diagnostika i následná péče byly záležitostí multidisciplinární a neurolog, psychiatr i klinický psycholog mluvili „stejnou řečí".

## Kazuistika

Čtyřiatřicetiletá pacientka trpěla 5 let záchvaty v trvání do jedné minuty, při kterých nemohla mluvit, přestávala slyšet. Z počátku byla frekvence 2×/měsíc, postupně však vzrůstala. Po několika měsících se začaly projevovat záchvaty se ztrátou vědomí. Byly ve vazbě na změnu spánkového režimu, menstruaci a větší psychickou zátěž. Bylo provedeno CT i MR s normálním nálezem. Na EEG byl zachycen abnormní graf s nespecifickou pomalou abnormitou fronto-temporálně vlevo. Přes opakovanou úpravu léčby nedochází k podstatnějšímu ovlivnění záchvatové frekvence a po dvou letech byl stav hodnocen jako farmakorezistentní EP se záchvaty parciálními komplexními. Z toho důvodu byla doporučena video-EEG monitorace. Ve video záznamu se podařilo zachytit jeden, vnějšími faktory vyvolaný neepileptický záchvat, začínající poruchou artikulace až zárazem řeči, chvěním svalstva brady, rukou a stáčením špiček nohou dovnitř a končící pláčem. Tento stav byl ukončen po několika minutách trvání aplikací placeba. Po dobu trvání záchvatu byl v EEG normální záznam intermitentně přerušovaný svalovými artefakty. Specifické epileptické grafoelementy (EP GE) nezastiženy. Vzhledem k průběhu a k výsledku hospitalizace i k dosavadnímu průběhu léčby, kdy byla prakticky nulová odpověď na antikonvulzivní léčbu včetně antikonvulziv 3. generace, byl stav uzavírán jako F44.1 neepileptické v. s. disociativní záchvaty a bylo přistoupeno k postupnému snižování medikace.

Po pěti dnech prodělala pacientka dva záchvaty se stáčením hlavy a bulbů, se sliněním, následovaly klonické křeče. Při následné 2. hospitalizaci byly na EEG zastiženy specifické EP GE (ostré vysokovoltážní vlny z pásma theta) vlevo FT až FCT s ojedinělou generalizací. Po úpravě antiepileptické léčby se již tento typ záchvatů neopakoval. Celkově byl tedy stav uzavírán jako epilepsie, záchvaty parciální simplexní přecházející v komplexní s následnou generalizací a disociativní záchvaty v rámci úzkostné poruchy, tedy kombinaci ES a PNES. V této době bylo také uskutečněno první psychologické vyšetření. Pacientce byla doporučena další systematická psychoterapeutická (PT) péče.

## Užité PT techniky

Mimo základních technik, jako je pozorování, rozhovor a zejména velmi podrobné snímání osobní i rodinné anamnézy, byla užita technika Rogersovské PT k podpoření otevřenosti v sebeprojevování a navození pocitu bezpečné sounáležitosti. K zvládání neepileptických záchvatů, které již velmi zatěžovaly v běžných životních situacích a navozovaly silný pocit úzkosti a které v počátečních obdobích PT hrozily až transformací do sociální fobie či panické ataky, byl prováděn nácvik autoregulační a relaxační techniky. Za předpokladu, že cílem záchvatů vycházejících z nevědomé roviny je nastolení ztracené rovnováhy narušené intrapsychickým konfliktem, o kterém však pacientka není schopna na vědomé úrovni referovat, bylo nutné užití některé hlubinně orientované techniky. Byla zvolena Leunerova katatymně imaginativní psychoterapie (KIP), tzn. imaginativní technika katatymního prožívání obrazu. Tato technika využívá relaxovaného stavu se změněným vnímáním k přehrávání a odžití závažných životních situací dle určitého scénáře. Umožňuje pacientovi nalézat nový přístup k řešení problému. Terapeut je zde průvodcem pacientovi, jenž se snaží aktivně zvládnout konflikt, který v době vzniku či následně odsunul do nevědomí jako neřešitelný. V neposlední řadě byl přínosný i rozbor nočních snů, zejména v souvislosti s nočními záchvaty.

## Výsledky psychoterapie

Téměř po dvou letech psychoterapeutické péče došlo k významnému snížení počtu záchvatů a prodloužení doby bez záchvatů až na několik měsíců. Po čtyřech letech od počátku léčby prodělala 1 záchvat po výraznější fyzické zátěži v horkém počasí. Došlo k významnému snížení a později až vymizení anxiózních rysů a anxiózního prožívání zátěžových situací. V dalších 5 letech pokračuje antiepileptická farmakoterapie již bez PT, pacientka je dobře kompenzována s výskytem zcela ojedinělých záchvatů ve vazbě na významnou fyzickou zátěž či významný spánkový deficit (16).

## Závěr

Díky KIP byl u pacientky s diagnózou disociativní záchvaty v rámci úzkostné poruchy cca po 8 měsících odhalen intrapsychický konflikt ve spojení s traumatickou událostí, o kterém pacientka nebyla schopna na vědomé úrovni referovat a který byl dále terapeuticky zpracováván. ***Odhalení intrapsychických konfliktů transformovaných do záchvatových projevů je záležitostí dlouhodobou a v naprosté většině případů je nelze diagnostikovat během jednoho či dvou sezení s klientem.***

## Literatura


**1.** Brázdil M, Hadač J, Marusič P, et al. Farmakorezistentní epilepsie. Praha: Triton, 2011: 13–23, 161–175.
**2.** Lüders HO, et al. Semiological Seizure Classification, Epilepsia vol 1998; 39(9): 1006–1013.
**3.** Brázdil M. Záchvatové stavy neepileptického původu. Neurol. prax 2010; 11(3): 144–146.
**4.** Seifertová D, Praško J, Höschl C. (eds). Postupy v léčbě psychických poruch. Praha: Medical Tribune CZ; 2004: 293–303.
**5.** Ošlejšková H, et al. Neepileptické záchvaty imitující epileptické v dětství a adolescenci. Neurol. prax 2010; 11(3): 147–153.
**6.** Boddie NM, Brooks JL, Baker GA, et al. Psychogenic non-epileptic seizures-diagnostic issues: a critical review. Clin Neurol Neurosurg 2009; 111(1): 1–9.
**7.** Marusič P, Tomášek M. Atlas epileptických záchvatů. Triton Praha 2003: 18: 19.
**8.** Nežádal T. Autoreferát disertační práce: Psychogenní neepileptické záchvaty – využití video-EEG monitorování. Praha 2010: Lékařská fakulta University Palackého Olomouc: 6.
**9.** Bowman ES. Why conversion seizures should be classified as a dissociative disorder. Psychiatric Clinics of North America 2006; 29(1): 185–211.
**10.** Hovorka J, Nežádal T, Bajaček M, et al. Psychogenní neepileptické disociativní záchvaty – nejčastější psychická porucha napodobující epilepsii. Psychiatr. praxi 2007; 3: 114–117.
**11.** Reuber M, Baker GA, Gill R, et al. Failure to recognize psychogenic nonepileptic seizure may cause death. Neurology 2004; 62: 834.
**12.** Preiss J, Vojtěch Z. Kvalita života po resekční operaci pro farmakorezistentní epilepsii. Čes a slov. Psychiat. 2007; 103(4): 175–183.
**13.** Parra J, Irolarte J, Kanner A, et al. De novo psychogenic nonepileptic seizures after epilepsy surgery. Epilepsia 1988; 39: 474–477.
**14.** Blumer D. Epilepsy and suicide: a neuropsychiatric analysis. In: Trimble MR, Schmitz B, (eds): The neuropsychiatry of epilepsy. Cambridge, Cambridge University Press, 2002: 107–116.
**15.** Vojtěch Z. Psychogenní neepileptické záchvaty u dospělých. Neurol. prax 2010; 11(3): 157–160.
**16.** Chmelařová D. Využití psychoterapie u pacientů s kombinovanými epileptickými a neepileptickými záchvaty. Čas. Lék. čes. 2005; 144: 557–559.


*Článek doručen redakci: 29. 11. 2011*
*Článek přijat k publikaci: 3. 2. 2012*

***Mgr. Dana Chmelařová***
*LF UK Plzeň, FK a NK FN Plzeň*
*Alej Svobody 80, 300 00 Plzeň*
*chmelarova@fnplzen.cz*

## 4.4. Poděkování

Ráda bych touto cestou vyjádřila poděkování Doc. MUDr. Jiřímu Beranovi, CSc. za jeho cenné rady a trpělivost při vedení mé disertační práce. Rovněž bych chtěla poděkovat doc. PhDr. Marku Preissovi, Ph.D. za cenné podněty a pomoc při tvorbě testové baterie a při statickém zpracování dat. MUDr. Luďku Fialovi, Ph.D. děkuji za vstřícnost, pomoc a spolupráci v rámci publikační činnosti. Ing. Martinu Dostalovi, Ph.D. děkuji za tvorbu webových stránek a odbornou radu i pomoc v oblasti Softwarového poradenství.

Děkuji také Mgr. Petře Buňatové za pomoc při získávání literárních zdrojů, pomoc při grafickém zpracování práce a hlavně za přátelskou podporu po celou dobu mého studia.

V neposlední řadě patří můj velký dík mé rodině, která mne vždy podporovala a zejména mým třem synům Ondřejovi, Jakubovi a Matějovi za jejich trpělivost, pomoc a víru ve mne. Děkuji, že jste se mnou, když vás potřebuji.