

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 mává 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 paper 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. Ambler¹, M. Dostal³, V. Vobořilová²

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

Úvod

Roztroušená skleróza mozkomíšni (sclerosis multiplex cerebrospondialis, 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 nedostatek vitamínu 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 mává nejčastěji charakter mírné kognitivní poruchy. Postižena bývá zejm. pozornost, rychlost zpracování informací a krátkodobá paměť. Minimalizaci do-

padů 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, zvládnutí 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 takzvané 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 zachytu 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 skriningu.

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

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.

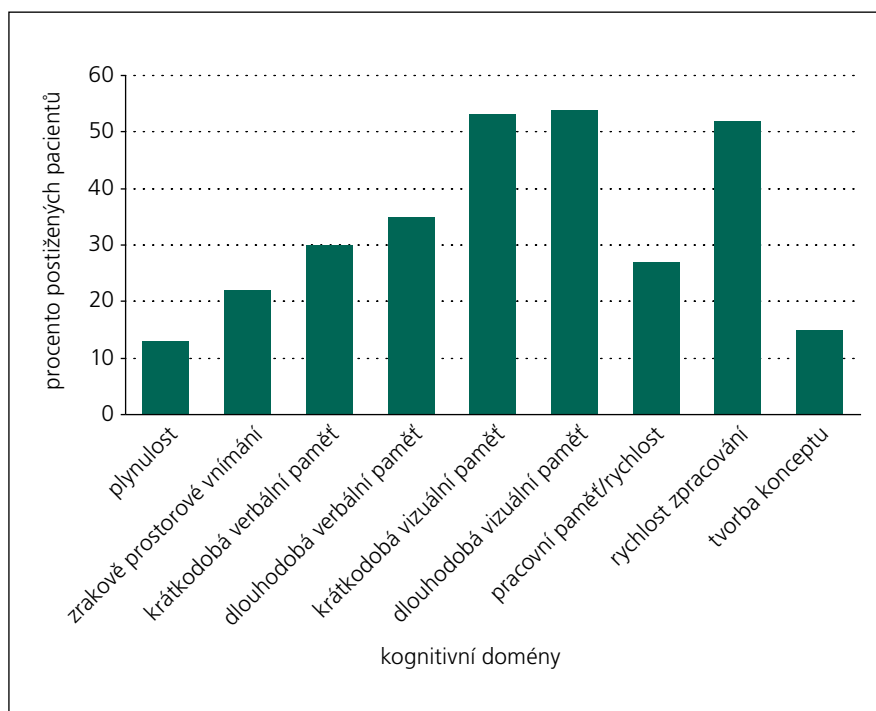
Dále je často narušena komplexní pozornost a exekutivní funkce. Hlavní problém je ulpívání, které znesnadňuje vystřídat v potřebné chvíli základní princip, pravidlo či myšlenku, a to i přes negativní zpětnou vazbu. To komplikuje většinu činností potřebných v pracovním zařazení (graf 1).

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	<ul style="list-style-type: none"> • WMS-R, WMS-III, • anterográdní vybavení: RAVLT, ROFT • 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 spíše kvalitativního než kvantitativního výzkumu, který byl vytvořen, a nutnost spoléhat se na případové studie. Vystála 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

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 4x 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, 2x 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: 4x45min sezení týdně po dobu 4 týdnů Distributed: 2x45min 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 výkonu u obou tréninkových skupin
Mattioli et al, 2010 (Itálie)	kvazi-experimentální 2skupinový návrh	RehaCom; 3x 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, 3x 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 difúzí 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

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 prováděným 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 deficitem 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 depresivní 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 možností 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-

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 užívaným zástupcem 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 ne-

závisle 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 (příčemž 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. Stuijbergen 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 longitudinal 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

v klinické praxi. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106(6): 716–720.

10. 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.

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

12. Preiss M, Kučerová H, Fanfrdlová Z, Javůrková A, Klempíř J, Krivošíková 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, Goverovero 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, Huh-tala 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. Stuijberegn AK, Becker H. A randomized controlled trial of cognitive rehabilitation intervention for 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 pa-

tients 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 performance 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 patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1993; 88(6): 394–400.

20. Fink F, Rischkau E, Butt M, Klein J, Eling P, Hil-debrandt H. Efficacy of 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, Weyman N, Nicholl C, Blumhardt LD et al. Evaluation of cognitive assessment and cognitive intervention for 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. Waidingerová 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, Hofman-Snyder CR, Wellik KE, Thayer 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.0b013e-31823fa3ba.

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 (4x v průběhu 12 měsíců) rozesílaném členům společnosti (cca 1000 kontaktů).
 - Vlastní článek/reklama v elektronickém Zpravodaji ČNS (4x 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.