

Univerzita Palackého v Olomouci
Filozofická fakulta
Katedra psychologie

**PROFIL KOGNITIVNÍCH FUNKCÍ U PACIENTŮ
S ROZTROUŠENOU SKLERÓZOU**

**COGNITIVE FUNCTION PROFILE IN PATIENTS WITH
MULTIPLE SCLEROSIS**



Magisterská diplomová práce

Autor: Bc. Jana Božová
Vedoucí práce: doc. PhDr. Radko Obereignerů, Ph.D.

Olomouc
2019

Poděkování

Ráda bych poděkovala vedoucímu diplomové práce doc. PhDr. Radkovi Obereignerů, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady a připomínky. Mé poděkování dále patří mým nejbližším za podporu, trpělivost a pomoc během celého mého studia. Na závěr bych chtěla poděkovat Fakultní nemocnici Ostrava za umožnění výzkumného projektu a pacientům neurologického oddělení za jejich účast.

Prohlášení

Místopřísežně prohlašuji, že jsem magisterskou diplomovou práci na téma: „Profil kognitivních funkcí u pacientů s roztroušenou sklerózou“ vypracovala samostatně pod odborným dohledem vedoucího diplomové práce a uvedla jsem všechny použité podklady a literaturu.

V dne Podpis

Obsah

Úvod.....	5
TEORETICKÁ ČÁST	6
1. Roztroušená skleróza mozkomíšní	6
1.1 Roztroušená skleróza mozkomíšní, epidemiologie	6
1.2 Etiopatogeneze	7
1.3 Formy RS.....	8
1.4 Klinická symptomatologie.....	10
1.5 Léčba RS	13
2. Kognitivní funkce u RS	15
2.1 Vybrané modely kognitivních funkcí.....	15
2.2 Kognitivní poruchy u RS.....	18
2.3 Pozornost a rychlost zpracování informací	20
2.4 Paměťové funkce.....	20
2.5 Zrakově-prostorové schopnosti	22
2.6 Exekutivní funkce.....	22
2.7 Řečové funkce	23
2.8 Varovné signály kognitivní dysfunkce.....	23
3. Léčba a ochranné faktory kognitivních poruch u RS	25
3.1 Farmakologická léčba kognitivních poruch u RS	25
3.2 Nefarmakologická léčba kognitivních poruch u RS.....	26
3.3 Ochranné faktory kognitivního deficitu u RS	28
4. Neuropsychologické nástroje k měření kognitivních poruch u roztroušené sklerózy	32
VÝZKUMNÁ ČÁST	37
5. Vymezení výzkumného problému.....	37
5.1 Cíl práce.....	37

5.2	Hypotézy.....	38
5.3	Charakteristika zkoumané populace a výzkumný soubor	38
5.4	Průběh a úskalí sběru dat.....	40
6.	Aplikovaná metodika.....	42
6.1	Wechslerova inteligenční škála pro dospělé (WAIS-III)	43
6.2	Dílčí testové zkoušky neuropsychologické baterie	44
7.	Statistická analýza dat.....	47
7.1	Výsledky.....	47
7.2	K platnosti hypotéz.....	51
7.3	Další výsledky	52
8.	Etické otázky psychologického výzkumu.....	56
9.	Diskuze	57
10.	Závěr.....	63
	Souhrn	64
	Seznam použitých zdrojů	68
	Seznam příloh	

Úvod

Roztroušená skleróza (RS), imunopatologické onemocnění, jež je charakteristické zánětlivým poškozením centrálního nervového systému a neurodegenerativními změnami mozku, je závažné onemocnění již samo o sobě. Závažnost onemocnění je ovšem dána také faktem, že postihuje zejména generaci mladých dospělých (diagnóza přichází nejčastěji v období mezi 20. až 40. rokem života). Kromě limitujících tělesných příznaků jsou pro RS příznačné i psychické změny jako třeba deprese či úzkost. V poslední době je také věnováno více pozornosti kognitivním poruchám u RS, které postihují v různé míře zhruba polovinu pacientů. Poruchy kognitivních funkcí mají dopad především na běžný život, denní režim a celkovou nezávislost člověka. V souvislosti s důležitostí zachování kognice je kladen důraz zejména na včasnou detekci, neuropsychologickou diagnostiku a následnou rehabilitaci oslabených funkcí.

Diplomová práce si klade za cíl popsat profil kognitivních funkcí u pacientů s roztroušenou sklerózou (a to v doménách: paměť, pozornost, exekutivní funkce, zrakově-prostorové schopnosti a řeč) v porovnání s kontrolní skupinou zdravých jedinců. Dále bychom chtěli prozkoumat jednotlivé domény a zjistit, kde se oslabení objevuje nejčastěji a kde se objevují nejvýraznější deficity. Nakonec bychom rádi ověřili, jaký vztah existuje mezi celkovým kognitivním deficitem pacientů s RS a jejich věkem. Pro výzkum realizovaný na neurologickém oddělení Fakultní nemocnice Ostrava byly zvoleny vhodné neuropsychologické nástroje využívané na daném pracovišti. Analýza výsledků probíhala v rámci kvantitativního přístupu. Snahou je také nabídnout ucelený pohled na aktuální situaci pacientů s RS neurologického oddělení a dále doporučit, na které oblasti může cílit kognitivní rehabilitace, případně doporučit aktuální diagnostické metody.

TEORETICKÁ ČÁST

1. Roztroušená skleróza mozkomíšní

Následující kapitola se bude věnovat uvedení do tématiky roztroušené sklerózy, neurologického onemocnění, které postihuje zejména mladou generaci a je doprovázena neurodegenerativními změnami, jež jsou hlavní příčinou trvalé disability.

1.1 Roztroušená skleróza mozkomíšní, epidemiologie

Sclerosis multiplex cerebrospinalis (SM) neboli roztroušená skleróza (RS) je závažné chronické autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS). Vede ke ztrátě myelinu (demyelinizaci) v zánětlivých ložiscích bílé hmoty CNS a také k poškození axonů (Havrdová, 2005).

Onemocnění se vyskytuje nejčastěji u indoevropské rasy (především u osob severoevropského původu) a v oblasti mírného pásma. Havrdová (2009) uvádí prevalenci RS v České republice kolem 100-130 na 100 000 obyvatel. Piřha, Vojtíšková a Král (2017), Vaněčková a Seidl (2018) pak uvádí až 170 případů na 100 000 obyvatel za rok. Incidence v ČR se odhaduje na 11,7/100 000 obyvatel za rok a v posledních letech narůstá, mluví se o tzv. časově závislém růstu incidence. Nárůst je zapříčiněn jednak senzitivními diagnostickými metodami, modifikací diagnostických kritérií, větším povědomím o onemocnění a jednak nejspíš i samotným vyšším výskytem (Vaněčková, Seidl, 2018).

První příznaky RS se nejčastěji objevují mezi 20. a 40. rokem života, ovšem mohou se vyskytnout i v dětství, adolescenci a v pozdním dospělém věku. Ženy jsou postihnuty až dvakrát častěji než muži a uváděný nepoměr je v posledních letech na vzestupu. Poslední data uvádějí 2,7 až 3,7:1. Tento rozdíl se vysvětluje hormonálními vlivy na imunitní systém a také například environmentálními vlivy (Havrdová, 2005; Orton et al., 2006; Vaněčková, Seidl, 2018).

V současné době se RS řadí k nevléčitelným chorobám. Její průběh, jakožto i kvalitu života mladého člověka, lze ovšem velmi dobře ovlivnit moderními preparáty v případě včasné diagnostiky a zahájení léčby. Je klasickým příkladem

psychoneuroimunologického onemocnění, které si žádá mezioborové spolupráce jak v oblasti diagnostiky, tak léčby (Blahová Dušánková, 2017).

1.2 Etiopatogeneze

Zásadní úlohu v patogenezi RS zastává autoimunitní imunopatologická reaktivita. Uplatňují se zde zánětlivé procesy, které vedou k fokální (ložiskové) destrukci myelinu, astroglíóze a ztrátě axonů (Havrdová et al., 2013; Krejsek, Kopecký, & Taláb, 2002). Havrdová et al. (2013) uvádí, že autoreaktivní T lymfocyty, mající receptory pro antigeny CNS, aktivují krevně-mozkovou bariéru, přestupují ji a vstupují do mozku, kde lokálně reagují na cílový antigen, dále aktivují mikroglie a spustí tak prozánětlivý cyklus – souhrn dějů, na kterých je založeno neurologické postižení osob s roztroušenou sklerózou.

Ukazuje se, že ztráta axonů není věcí chronicko-progresivního stádia nemoci, jak bylo dříve předpokládáno, ale naopak časnou událostí. Zánětlivá aktivita a ztráta axonů v začátcích RS korelují s vývojem kognitivního deficitu a pozdější invaliditou daného jedince. Myelin se po mnoha opakovaných poškozeních již není schopen obnovovat, a proto postupem času za účasti ztráty axonů dochází k atrofii CNS (Havrdová, 2009).

Ebers (1995, in Benešová, 2013), Steinman (2001) a Havrdová (2009) uvádí jako hlavní faktory hrající roli v patogenezi onemocnění genetické dispozice a environmentální faktory. Co se týče genetické dispozice, mluvíme zde o multifaktoriální dědičnosti. Předpokládá se, že autoimunitní proces spouští velké množství tzv. malých genů a jejich kombinací. Ty pak zapříčiňují vysokou interindividuální variabilitu onemocnění. Mnoho pozornosti v souvislosti s genetickými příčinami RS je věnováno zejména působení genů pro lidské leukocytární antigeny (HLA) a alelám DRB1*1501, DRB5*0101 a DQB1*0602, které přispívají k riziku rozvoje onemocnění (Al-Omaishi, Bashir, & Gendelman, 1999; Benešová, 2013). Pro jedny z prvních genetických výzkumů byly důležité epidemiologické poznatky o familiárním výskytu RS. Cree (2008, in Benešová, 2013) například uvádí, že nejčastěji jsou postihnuti sourozenci nemocných, dále jednovaječná dvojčata mají až 30% pravděpodobnost onemocnění a dvouvaječná dvojčata 5%.

Za nejvlivnější z environmentálních faktorů jsou považovány virové infekce, které nejenže často spouštějí ataku, ale mohou také stát za výskytem prvních příznaků. Jako

další důležitý zevní faktor se uvádí chronický nedostatek vitamínu D₃ získávaného zejména ze slunečního záření a potravy. V souvislosti s nedostatkem slunečního záření v období zimních měsíců, a tedy s nedostatečnou produkcí vitamínu D₃, se zvyšuje riziko nejen rozvoje RS, ale také například revmatoidní arthritidy, diabetes mellitus typu I a dalších. Jedním z dalších zmiňovaných faktorů je chronický stres (nervový, imunitní a endokrinní systém se navzájem ovlivňují). Existují také teorie o souvislosti výskytu RS a stravování (například změna poměru omega-3 a omega-6 nenasycených mastných kyselin, přítomnost chemikálií, vliv hygienických podmínek a jiné), které ovšem prozatím nebyly potvrzeny (Benešová, 2013; Havrdová, 2009; Holick, 2004; Jablonski, Chaplin, 2000).

Dnes existuje již řada důkazů, že dalším z rizikových faktorů (především pro vznik RS) je kouření (Riise, Nortvedt, & Ascherio, 2003). Longitudinální studie prokázaly zvýšené riziko vzniku RS (1,3-1,8 krát) pro kuřáky, v porovnání s těmi, kteří nikdy nekouřili (Ascherio, Munger, 2007; Marrie, Cutter, Tyry, Campagnolo, & Vollmer, 2009).

1.3 Formy RS

Americká Národní společnost pro roztroušenou sklerózu (National Multiple Sclerosis Society) v roce 1996 standardizovala 4 formy/stádia RS, které budou níže stručně charakterizovány (Vališ, Pavelek, 2018).

Achiron (2004), Havrdová (2009) a Havrdová (2005) uvádí, že u 85% pacientů se onemocnění projevuje střídáním atak a remisí. Vališ a Pavelek (2018) uvádí 85-90%. Ataka¹ je akutní vzplanutí zánětu v CNS, remise pak období mezi atakami. První ataka může způsobit různou míru neurologického postižení, ale také naopak žádný neurologický deficit zanechat nemusí. Fáze remise je různě dlouhá, často může trvat až několik let. Období střídání atak a remisí se uvádí v délce přibližně 5-15 let. Výše popsaný typ průběhu nemoci nazýváme **relaps-remitentní forma RS (RRRS)** (Achiron, 2004; Havrdová, 2005; Havrdová, 2009; McDonald et al., 2001). Dle Amblera (2011) asi u 25% pacientů dochází po první atace k relapsu a další atace v průběhu prvního roku

¹ „Ataka je definována vznikem nových nebo zhoršením již existujících neurologických příznaků, které trvají alespoň 24 hodin a nejsou spojeny s probíhající horečnatou infekcí“ (Havrdová, 2009, str. 21).

a u 50% pacientů v období tří let. Dále také uvádí, že atakám mohou předcházet např. virové infekce, nadměrná fyzická zátěž či emoční stres.

Na RRRS souvisle navazuje **sekundárně chronicko-progresivní stádium (SPRS)**, ke kterému dochází ve chvíli, kdy nervový systém vyčerpá svoje rezervy (tj. ztratí kolem 40% axonů), uvádí se mezi 10-15 rokem onemocnění. Atak sice ubývá, ovšem po každém dalším zánětlivém poškození dochází k nevratnému neurologickému poškození a pozvolnému nárůstu invalidity (Achiron, 2004; Havrdová, 2005; Havrdová, 2009). Podle Vališe a Pavelka (2018) je medián mezi počátkem RRRS a jejím přechodem v SPRS 19 let.

Primárně progresivní průběh RS (PPRS) je charakteristický pozvolným nárůstem neurologického deficitu a především nepřítomností atak (Havrdová, 2005). Achiron (2004) uvádí tento průběh RS zhruba u 10% pacientů, dle Nevšímalové et al. (2005) to může být až 15%. Dle Havrdové (2009) postihuje PPRS více muže než ženy a vzniká obvykle v pozdějším věku.

V ojedinělých případech u pacientů nedochází k uzdravení z atak, naopak narůstá invalidita mezi atakami a nedochází ke skutečným remisím. Zánětlivá i degenerativní aktivita je u tohoto typu nejvyšší, značí maligní průběh nemoci a jedná se o **relabující-progredující průběh**. V tomto případě často dochází během několika let k těžké invaliditě a k následné smrti (Havrdová, 2005). Benešová (2013) a Piřha et al. (2017) uvádí tento průběh RS asi u 3% pacientů.

První ataka/první klinické příznaky podezřelé z rizika rozvoje klinicky definitivní RS se označují jako **klinicky izolovaný syndrom** (clinically isolated syndrom – CIS). CIS je způsoben zánětem v jedné nebo více částech CNS, trvá alespoň 24 hodin (Vališ, Pavelek, 2018).

Co nejrychlejší stanovení diagnózy a zahájení léčby přispívá k co nejdelšímu zachování mozkových funkcí. Základ diagnostiky vyplývá z klinického zhodnocení obtíží pacienta a fyzikálního vyšetření. Nezastupitelnou roli zde hraje magnetická rezonance (MR) mozku a míchy spolu s vyšetřením mozkomíšního moku. Uvedené parametry jsou klíčové pro stanovení diagnózy RS podle McDonalda, jimž stanovená (průběžně revidována) kritéria jsou používána v medicínské praxi již od roku 2001 (Vališ, Pavelek, 2018).

1.4 Klinická symptomatologie

Vlastní klinický obraz se odvíjí od lokalizace ložisek zánětu, které jsou rozesety po CNS (odtud roztroušená skleróza). Některé oblasti bývají postiženy častěji, jiné naopak jen vzácně. Pokud je současně postiženo více drah, vzniká polysymptomatická ataka. V případě, že se zánětlivé ložisko nachází v průběhu jen jedné dráhy, jedná se o monosymptomatickou ataku. Určité symptomy jsou pro onemocnění typické, proto často vedou k rychlé diagnóze, naopak některé spíše epizodické jsou ojedinělé a vůbec s demyelinizací nemusí být spojovány (Havrdová et al., 2013).

Zánět očního nervu (**optická neuritida**) se řadí mezi první příznaky onemocnění. Klinické projevy jsou charakteristické např. poruchou vizu, bolestí při pohybu oka, poruchou barvocitu. K úpravě zraku dochází obvykle během několika týdnů, k úplné ztrátě zraku dochází málokdy. Běžné (i když bohužel často přehlížené) jsou taktéž **senzitivní poruchy** jako např. hypestezie, hyperestezie, parestezie (nesledují distribuci nervových kořenů ani periferních nervů). Mezi závažné příznaky se řadí **motorické poruchy** pyramidových drah s centrálními parézami, zvýšenými reflexy a spasticitou. Závažným prognostickým faktorem jsou **mozečkové poruchy** (intenční tremor, ataxie, paleocerebelární syndrom, sakadovaná řeč) často kombinované s **vestibulárními**. Takovéto příznaky často vyústí až v těžkou poruchu chůze a neschopnost sebeobsluhy pacienta. Mezi nejčastější **poruchy sfinkterů** (dlouhé míšní dráhy) u RS řadíme imperativní mikci, retenci moči, sníženou kapacitu močového měchýře a inkontinenci. Obvyklé jsou také **sexuální poruchy** (problematická erekce a ejakulace u mužů, snížená citlivost a lubrikace vaginální sliznice u žen). Typickým symptomem RS je **únava**, která výrazně narušuje kvalitu každodenního života. Důležité je zmínit, že nesouvisí s fyzickou zátěží a zažívá ji kolem 85% pacientů (Ambler, 2011; Havrdová, 2005; Havrdová et al., 2013).

Neuropsychiatrické obtíže u RS

RS je spojována také s rozličnými neurobehaviorálními změnami a poruchami emocí, které budou níže detailněji popsány.

Podle Feinsteina (2011) se dle současných poznatků za nejčastější neuropsychiatrický symptom RS považuje **deprese**, s celoživotní prevalencí 50% (to je

v porovnání s běžnou populací třikrát více). Deprese u RS může vznikat z několika různých důvodů (Blahová Dušánková, 2012b), a to jako přímý důsledek chorobného procesu, subjektivní reakce na vznik a rozvoj onemocnění, vedlejší účinek farmakoterapie, samostatné koincidující onemocnění. Nejčastěji však výskyt koreluje se sociálním stresem a bývá podmíněn multifaktoriálně. Nutno podotknout, že je důležité rozlišovat mezi symptomem a syndromem deprese (depresivní poruchou) a stanovit, zda určité příznaky souvisí s depresí, či s RS, neboť při chybném posouzení mohou vznikat falešně pozitivní diagnózy. Předcházet takovýmto situacím může častější využívání škál zaměřených na přítomnost depresivního přesvědčení (tedy detekce deprese za přítomnosti fyzické nemoci) (Blahová Dušánková, 2012a). Dvě takovéto škály byly již validovány pro pacienty s RS - škála hodnocení úzkosti a deprese při hospitalizaci (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) a Beck Fast Screen for Depression in Medically Ill Patients (BDI-FS) (Benedict, Fishman, McMlellan, Bakshi, & Weistockguttman, 2003; Hornamand, Feinstein, 2009). Blahová Dušánková (2012b) na základě dosavadních výzkumů uvádí, že deprese u pacientů s RS nekoreluje s délkou trvání nemoci, mírou fyzického postižení (podle EDSS²), s lokalizací lézí na MR, ani s kognitivní dysfunkcí. Až u čtvrtiny pacientů s RS se mohou objevovat sebevražedné myšlenky, k činu se však odhodlá jen menšina. Epidemiologická data naznačují až sedmkrát vyšší riziko sebevraždy u pacientů s RS než u běžné populace (nejrizikovější skupinou se zdají být mladí muži do pěti let od diagnózy). Za rizikové faktory zde vnímáme přítomnost depresivní poruchy, tíži deprese, sociální izolaci či abúzus alkoholu (Feinstein, 2002; Feinstein, 2011).

Feinstein (2007) dále uvádí dvakrát častější výskyt **bipolárně afektivní poruchy** u pacientů s RS než u běžné populace (nezřídka se stává, že se u depresivních pacientů opomíjí zjišťování výskytu manických epizod, což má za výsledek chybnou diagnózu a s tím spojenou nedostatečnou léčbu).

Jak uvádí Galeazzi et al. (2005), 36% pacientů se v průběhu onemocnění potýká s **úzkostnými poruchami** (ženy jsou zastoupeny nepoměrně více), které jsou ovšem často přehlíženy. Většina psychických obtíží ovšem bývá spíše automaticky spojována s depresí. Výskyt anxiety u pacientů s RS zaznamenáváme jak v časté komorbiditě s depresí, tak v rámci úzkostných poruch (ty jsou zde spojovány s větším množstvím somatických

² EDSS (Expanded Disability Status Scale), tzv. Kurtzkeho škála. „EDSS je škála kvantifikující postižení nervového systému u pacientů s roztroušenou sklerózou“ (Dufek, 2011, str. 6).

stesků, vyšší mírou sociální dysfunkce a mnohdy se sebevražednými myšlenkami) (Blahová Dušánková, 2012a; Feinstein, O'Connor, Gray, & Feinstein, 1999). Quesnel a Feinstein (2004) ve své studii zjistili, že jako nejsilnější nezávislý prediktor nárůstu konzumace alkoholu se ukázala nikoli deprese, ale právě úzkost.

Zhruba u 10% pacientů s RS se v různé míře může objevit tzv. **pseudobulbární afekt, PBA** (nazývaný též spastický či patologický smích a pláč nebo nechtěná porucha emoční exprese), jež charakterizuje stav, kdy se pacienti smějí, i když ve skutečnosti nejsou veselí, pláčou, když nejsou smutní. Nálada a afekt zde spolu nesouvisí (Feinstein, Feinstein, Gray, & O'Connor, 1997). Zdá se, že PBA má jen malý či žádný emoční obsah a chápeme ho spíše jako čistě motorický fenomén spojený s rozsáhlou neuropatologií. U pacientů s PBA se častěji vyskytují kognitivní dysfunkce (Blahová Dušánková, 2012a).

Beatty a Monson (1991) uvádí, že pacienti s RS bývají popisováni jako „euforičtí“, což je ale ve skutečnosti spíše popis objektivního chování kognitivních deficitů ve smyslu dysexekutivního syndromu³ u pacientů, jež jsou v pokročilém stádiu postižení bílé hmoty frontálních laloků. I přesto, že si pacienti jsou vědomi, že trpí pokročilou RS, mohou v takových chvílích vyjadřovat bezstarostné přesvědčení, že budou opět chodit, najdou si práci a vše bude dobré. Euforie by měla být diagnostikována jako samostatný symptom RS, nikoli v rámci bipolární afektivní poruchy (Blahová Dušánková, 2012a).

Na základě současných epidemiologických podkladů se zjišťuje, že prevalence **psychóz** u RS je dvakrát až třikrát častější než v obecné populaci (Patten, Svenson, & Metz, 2005).

Značné procento pacientů s RS trpí **kognitivním postižením**. V literatuře lze najít rozmezí od 43% (Rao, Leo, & Bernardin, 1991) až do 60% (Benedict, Carone, & Bakshi, 2004). Takovéto rozdíly mohou vznikat například díky zkoumání rozličných souborů pacientů či využívání rozdílných neuropsychologických diagnostických metod. Kognitivní poruchy budou detailněji popsány ve druhé kapitole.

³ Dysexekutivní syndrom. „Snížení iniciace s verbálním i neverbálním materiálem. Narušené je samostatné a účelné jednání a schopnost „jak“ ovlivňuje provádění výkonu v jednotlivých kognitivních schopnostech. Zejména bývá změněna paměť a kognitivní odhad, odhad vzdálenosti při konstrukci, typické jsou i změny behaviorální“ (Javůrková, 2006, 325).

Společně s rozvojem kognitivního deficitu může u pacientů docházet k osobnostním změnám, změnám hodnot a postojů či psychosociálním obtížím (Javůrková, 2001; Javůrková, 2003).

1.5 Léčba RS

V současné době se v oblasti léčebných postupů rozlišuje léčba ataky, dlouhodobá imunomodulační terapie⁴, symptomatická léčba, režimová opatření a nefarmakologické přístupy.

Léčba akutní ataky spočívá v podání vysokých dávek kortikoidů intravenózně nebo perorálně (dávka 3-5 g methylprednisolonu během 3-10 dnů). Účinnost kortikoidů při akutní atace spočívá v jejich protizánětlivém účinku a schopnosti tlumit imunitní reakci (Havrdová, 2005; Piřha et al., 2017).

Dlouhodobá imunomodulační terapie RRRS cílí na snížení roční četnosti relapsů, oddálení progresu nemoci a narůstající invalidity. U většiny pacientů, kterým byla včas indikována imunomodulační léčba, bylo dosaženo podstatného zlepšení prognózy, a tím tedy i oddálení invalidity. Koncept NEDA („no evidence of disease activity“), tedy stav dlouhodobé remise, je momentálně přijatelným cílem farmakoterapie. Stav dlouhodobé remise je charakteristický především nepřítomností relapsů, progresu neurologické nálezu a nových či zvětšujících se lézí na MR (Piřha et al., 2017).

Nejhůře ovlivnitelné jsou SPRS a PPRS. V počáteční fázi je sice možné vyzkoušet cytostatika, ovšem s nárůstem neurodegenerativní složky onemocnění přestává být farmakoterapeutická léčba účinná (Piřha et al., 2017).

Symptomatická léčba se týká všech stádií choroby a bez vlivu na patogenetické mechanismy ovlivňuje klinické projevy RS (spasticitu, únavu, stres, bolesti a další). Je nutné dodržovat také režimová opatření jako např. zákaz kouření, redukční dietu (u obézních pacientů) nebo v případě potřeby suplementaci vitamínu D. Dále se uvádí zásada žádné nadměrné fyzické či psychické zátěže, doporučuje se vykonávat aktivity jen

⁴Termín imunomodulace používáme k vyjádření zásahu do složitých vzájemně různě propojených dějů imunitního systému (Čáp, 2008).

do prvních známek únavy. Je důležité chránit se před prochlazením, nákazou, protože interkurentní infekce by mohla vyvolat ataku (každá infekce musí být přeléčena antibiotiky) (Ambler, 2011; Piřha et al., 2017).

2. Kognitivní funkce u RS

V následující kapitole budou charakterizovány vybrané modely kognitivních funkcí a zaměříme se na specifika poruch kognitivních funkcí u roztroušené sklerózy.

2.1 Vybrané modely kognitivních funkcí

Model chápeme obecně jako obraz či popis systému, pomocí kterého se pokoušíme vystihnout funkčnost a zobrazit skutečnost (Hartl & Hartlová, 2010). Modely kognitivních funkcí mohou být užitečné při výkladu výsledků vyšetření a rehabilitaci. Měli bychom je ovšem brát jako pracovní pomůcky, ne jako ověřená fakta. Evoluční procesy formovaly vývoj kognitivních funkcí směrem k integraci a komplexnosti zpracování informací za účelem zvýšené adaptability a flexibility. Z vývojového hlediska představuje vrchol hierarchie prefrontální kortex, chápe se jako nejvyšší podklad pro kognitivní funkce. Moderní výzkumy mozku předpokládají, že kognitivní funkce mají hierarchickou strukturu (Dietrich, 2003; Preiss, 2006).

Faktorově podložená biologická teorie

Faktorově podloženou biologickou teorii inteligence založenou na pozorování a výsledcích testů osob s poškozeným mozkem navrhl v roce 1947 neuropsycholog Ward Halstead. Navrhuje tyto čtyři faktory (Preiss, 2006, 110):

- centrální integrativní faktor, zahrnující zázemí vyšetřovaného, jeho zkušenosti a paměť;
- faktor abstrakce, který představuje schopnost usuzování;
- faktor síly, který představuje energii pro inteligenci;
- faktor směru, který je založen na receptivních a expresivních schopnostech mozku.

Halsteadova práce byla v té době inspirací pro mnoho neuropsychologů, i přestože následný výzkum neprokázal oprávnění pro tento model (Preiss, 2006). Halsteadova-Reitanova neuropsychologická baterie (HRNB; Reitan, Wolfson, 1985) je klinicky velmi využívanou testovou metodou v USA a Kanadě (Preiss, Vojtěch, 2010).

Lurijův model

Podle Luriji (1982) chápeme psychické procesy člověka jako složité funkční systémy, které se uskutečňují v navzájem spolupracujících mozkových ústrojích. Jeho model popisuje činnost mozku ve třech funkčních blocích. První blok zajišťuje regulaci tonu a bdění. Jeho základem je retikulární formace tvořící pozadí, na kterém probíhají nejrůznější činnosti a je taktéž základem pro adaptaci organismu při měnících se podmínkách. Druhý blok, blok přijímání, zpracování a uchovávání informací zajišťuje zpracování informací z vnějšího světa, tedy vnímání a myšlení. Má hierarchické uspořádání: primární oblast přijímá informace a člení je na nejmenší části; sekundární oblast zabezpečuje kódování; terciární oblast zabezpečuje práci rozličných analyzátorů a vypracování symbolických schémat, která tvoří základ komplexních forem poznávací činnosti. Třetí a poslední blok je blok programování, regulace a kontroly složitých forem činnosti. Tento blok se skládá z frontálních částí mozku a zajišťuje organizaci činností a pohybů (Lurija, 1982; Preiss, 2006).

Bloky ovšem nepracují osamoceně, Lurija (1982) zdůrazňuje vzájemné propojení tří funkčních bloků, neboť uvědomělá činnost je složitý systém a opírá se o vzájemnou činnost všech tří bloků, které vlastní mírou usilují o tvorbu komplexních psychických procesů.

Rozdělení podle Lezakové

Lezak (2004) dělí kognitivní funkce do čtyř hlavních oblastí, toto rozdělení nabízí zajímavou analogii k počítačovým operacím.

- receptivní funkce: Zabezpečují vstup informací, které do centrálního systému zpracovávání pronikají prostřednictvím sensorické stimulace skrze vnímání, integrují sensorické dojmy do psychologicky smysluplných dat a následně do paměti. V počítačové analogie je tato úroveň charakterizována jako vstup (input) (Lezak, 2004; Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012);
- paměť a učení: Kapacita paměti, stejně tak jako schopnost vybavení si uložených informací zaujímají klíčové postavení ve všech kognitivních funkcích a pravděpodobně i ve všem, co charakterizuje lidské chování. Počítačovou analogií k paměti a učení je uchování (storage) (Lezak, 2004; Lezak et al., 2012);

- myšlení: Může být definováno jako mentální operace, která se vztahuje ke dvěma či více částem informace explicitně (jako například při aritmetických operacích) nebo implicitně (například při hodnocení – tohle je špatné) (Fuster, 2003; in Lezak et al., 2012). Pod pojem myšlení je zahrnuta řada komplexních kognitivních funkcí (výpočty, zdůvodňování, tvorba úsudku, abstrakce, generalizace, plánování, řešení problémů a další). Počítačovou analogií je zde zpracování (processing) (Lezak et al., 2012);
- expresivní funkce: Řadíme zde mluvení, kreslení, psaní, tělesná gesta, výrazy obličeje či pohyby. Od expresivních funkcí jsou odvozeny mentální aktivity. Počítačovou analogií k expresivním funkcím je výstup (output) (Lezak et al., 2012).

Cattell-Horn-Carollova teorie kognitivních schopností (CHC)

Teorie CHC je založena na Carrolově třívrstevném modelu a na Cattell-Hornově teorii fluidní a krystalické inteligence. Rozdělení inteligence do tří úrovní je následující: nejvyšší (v pořadí třetí) úroveň je faktor g, prostřední (druhá) úroveň, kterou tvoří široké kognitivní schopnosti, následuje nejnižší (první) úroveň, sestávající z úzkých kognitivních schopností. Původní Cattell-Hornova teorie Gf-Gc zaznamenala rozvoj v roce 1989, kdy byla vydána baterie Woodcock-Johnson Psychoeducational Battery-Revised, která prakticky aplikovala teorii Gf-Gc. V roce 1993 pak John Carrol publikoval svou práci Human cognitive abilities: 21 A survey of factor-analytic studies a rozšířil tak práci svých kolegů o třívrstvý model. Vliv této teorie sílí dodnes (Schneider, McGrew, 2012).

Jak už bylo uvedeno, první vrstvu tvoří úzké kognitivní schopnosti (narrow cognitive abilities), které se mohou označovat též jako primární mentální schopnosti či faktory prvního řádu. Zde řadíme například rychlost čtení, rychlost psaní, vizuální paměť a další. Ve druhé vrstvě se specifické užší schopnosti shlukují do trsů širokých kognitivních schopností (broad cognitive abilities), faktorů druhého řádu (Ruef, Furman, 2010). Současný model zahrnuje 16 širokých kognitivních schopností jako například dlouhodobá paměť, vizuálně-prostorové myšlení, rychlost zpracování a jiné. Faktor g, jediná obecná schopnost, tvoří třetí vrstvu modelu a zároveň je spornou oblastí v rámci teorie (Schneider, McGrew, 2012).

Teorie CHC je v současnosti významná zejména v diagnostice, a to v mnoha metodách hodnotících inteligenci a kognitivní schopnosti. Jako příklady uvedeme

Wechslerovy inteligenční testy (Wechslerova inteligenční škála pro děti IV a V, Wechslerův test inteligence pro dospělé IV), Woodcock-Johnsonovu baterii (Woodcock-Johnson International Edition II), Kaufmanovu hodnotící baterii pro děti (KABC-II), škálu Stanford-Binet (SB-5) a jiné (McGrew, 2009).

2.2 Kognitivní poruchy u RS

Z výsledků neuropsychologického testování za poslední dvě desetiletí vyplývá, že zhruba u poloviny pacientů dochází v různém rozsahu ke zhoršení kognitivních funkcí. Dále je prokázáno, že kognitivní poruchy nejsou nijak vázány na přítomnost fyzické poruchy, mohou se vyskytovat kdykoli v průběhu nemoci (Langdon, 2011). Patti (2009) uvádí, že asi 10% pacientů s RS trpí těžkými obtížemi, které se manifestují rozsáhlým zhoršením i při měření celkové inteligence, ovšem 90% je postiženo mírně až středně. Celková demence u RS je podle Langdona et al. (2012) jen velmi vzácná. Fokální kognitivní deficit je u RS častější než deficit generalizovaný (Blahová Dušánková, 2017). Moccia et al. (2015) uvádí, že se kognitivní postižení objevuje už od časných fází RS a častěji postihuje nemocné s SPRS než s RRRS.

Kognitivní deficit je příznačný pro ty pacienty s RS, u kterých se projevuje apatie, euforie či netečnost a naopak nekoreluje s délkou nemoci, stupněm fyzického postižení (EDSS), unipolární depresí nebo úzkostným syndromem (Blahová Dušánková, 2012a). Jak uvádí Benedict a Zivadinov (2011), poruchy kognitivních funkcí pozitivně korelují s abnormalitami na MR jako je především atrofie a celkový objem postižené bílé hmoty na T2 vážených obrazech (T2W). Souvislost mezi kognitivními poruchami a atrofií talamu u CIS a RRRS zkoumali Štecková et al. (2016), kde byl u obou skupin prokázán jak vysoký výskyt kognitivních poruch, tak atrofie talamu, přičemž velká část kognitivních poruch korelovala se stupněm atrofie talamu u obou skupin pacientů. Využití zobrazovacích metod v neuropsychologických studiích dále napomohlo například nalezení souvislostí mezi lokalizací demyelinizačních ložisek ve frontálním laloku a postižením exekutivních funkcí či mezi postižením corpus callosum a sníženou rychlostí zpracování informací (Masopust, 2018).

Benedict et al. (2014) uvádí, že kognitivní postižení u pacientů s RS může být jen krátkodobé a vyskytovat se výhradně během relapsu, nebo je dle Filippiho et al. (2010) svou podstatou dlouhodobé a má co dočinění s mozkovou atrofií a špatnou psychosociální

adaptací. Z výsledků MR je patrné, že s kognicí jsou nejužší spojeny objemy hlubokých struktur šedé hmoty, které bývají u mnoha forem nemoci zmenšeny (Batista, et al., 2012).

Poruchy kognitivních funkcí mají dopad především na běžný život, denní režim a celkovou nezávislost člověka. Například u pacientů s RS bývá kognitivní dysfunkce častějším důvodem ztráty zaměstnání než fyzické postižení. Střední nebo středně těžká forma kognitivního postižení může vyžadovat osobní asistenci, mohou se objevovat sociální obtíže, dopad na okolí a rodinné vztahy. Oslabení kognice má dopad také na kompliance v oblasti medikace a dalších terapeutických režimů. Za zmínku rovněž stojí dopad kognitivního postižení na řízení vozidla (problém navíc je, že pacient si mnohdy ani neuvědomuje, že není schopen bezpečně vozidlo řídit) (Dufek, 2009).

Souhrnný přehled frekvence výskytu kognitivního postižení u pacientů s RS je zobrazen v tabulce 1. Podrobnější popis problémů v jednotlivých doménách bude podán v nadcházejících podkapitolách.

Tab. 1: Kognitivní postižení při RS (Masopust, 2018, 83)

Kognitivní postižení	Frekvence postižení u RS
pozornost	+++
zpracování informací (informační procesing)	+++
schopnost ukládání informací	+++
volné vybavení	+++
slovní plynulost	+++
pracovní sluchová a zraková paměť (auditory/visual span)	++
schopnost znovupoznání	++
exekutivní (řídící) funkce	++
schopnost konceptuálního uvažování	++
zraková percepce a zpracování zrakových podnětů	++
sémantická paměť	+
motorické učení	+
apraxie	+
agnózie	+
afázie	+

Poznámka. V pravém sloupci je vyjádření frekvence výskytu RS od řídkého (+) po běžný (+++).

2.3 Pozornost a rychlost zpracování informací

Prostřednictvím pozornosti jsme schopni z dlouhodobé paměti, smyslových systémů a kognitivních procesů aktivně zpracovávat pouze omezené množství informací, tedy v daném okamžiku se zaměřovat např. na jeden z mnoha paralelně probíhajících dějů. Mechanismus pozornosti zahrnuje vědomé i nevědomé procesy (Sternberg, 2002).

Pro pacienty s RS, kteří trpí kognitivní dysfunkcí, je příznačné zpomalení informačního zpracování, oslabení distribuce pozornosti a částečně může být snížena kapacita pozornosti pro sluchové verbální podněty (Lezak et al., 2012).

Guimarães a Sá (2012) uvádí, že snížená rychlost zpracování informací u RS je zapříčiněná zhoršeným vedením impulzů na podkladě demyelinizace nervového vlákna. Někteří autoři (DeLucca, Chelune, Tulskey, Lengenfelder, & Chiaravalloti, 2004) popisují, že zpomalení rychlosti zpracování informací je nejcharakterističtějším znakem kognitivní dysfunkce u RS. Podle Moccia et al. (2015) poruchy, které postihují zejména rychlost zpracování informací u pacientů s nově diagnostikovanou RRRS, předpovídají progresi invalidity a konverzi v SPRS, proto je zdůrazňován význam sledování kognice již od začátku onemocnění. Oslabení v této oblasti se totiž později promítá do kvality života nemocných, kteří především hůře zvládají náročnější situace a mohou mít potíže s dokončováním úkolů.

Benedict a Zivadinov (2011) uvádí, že pozornost (především střídavá a udržovaná) je u RS velmi často postiženou doménou. Časté je postižení pozornosti alternující (přesouvání pozornosti mezi dvěma stimuly) a pozornosti komplexní (simultánní pozornost k vícečetným, souběžným stimulům) (Dufek, 2009).

2.4 Paměťové funkce

Pojem paměť odkazuje na reprezentace událostí, znalostí a jiných informací v naší mysli, které jsme se naučili v určitém bodě v minulosti. Základními paměťovými mechanismy jsou kódování, uchování a vybavení. Tradiční modely paměti rozlišují paměť senzoričnou, jež uchovává podněty pouze na zlomky sekund, a pokud není daná informace posílena učením, stopa zaniká; krátkodobou, ta uchovává informaci po dobu několika minut a v případě posílení je přesunuta do dlouhodobé paměti; dlouhodobá paměť

disponuje rozsáhlou kapacitou a je schopná uchovávat informace po velmi dlouhou dobu až neomezeně (Moscovitch, Cabeza, Winocur, & Nadel, 2016; Sternberg, 2002).

Třebaže se některé aspekty paměti (jako třeba kapacita krátkodobé paměti) zdají být zachovány, ukazuje se jinak paměť jako jedna z nejvíce poškozených domén. Jednou z pravděpodobně nejvíce zkoumaných a také nejvíce narušených oblastí kognitivních funkcí u RS je dlouhodobá paměť (DeLuca, Barbieri-Berger, & Johnson, 1994; Vachová, Dušánková, & Zámečník, 2008). Benedict a Zivadinov (2011) uvádí jako velmi často postiženou doménu dlouhodobou paměť epizodickou.

Jako další je deficit nejčastěji rozpoznán u verbální i neverbální pracovní paměti, která se vztahuje ke strukturám frontálního laloku. Pacienti s RS mnohdy dobře kódují a uchovávají informace, avšak signifikantní zhoršení pak lze zaznamenat u volné výbavnosti (recall) bez pomocného podnětu. Toto zjištění je důležité v rámci rehabilitace, jelikož upozorňuje na užitečnost pomůcek jako diář či elektronický organizér (Blahová Dušánková, 2012b; Vachová et al., 2008).

Kognitivní deficit v oblasti paměti je u pacientů s nově diagnostikovanou RRRS indikátorem progresu invalidity a konverze v SPRS (Moccia et al., 2015).

Nově se jako možná příčina poruch paměti považuje zpomalení rychlosti zpracování informací, oproti dřívějším názorům, které uváděly jako příčinu porušení procesu vybavení paměťových stop. Nepřiměřené získávání nových informací by tedy bylo způsobeno sekundárně (Guimarães, Sá, 2012).

Masopust (2018) popisuje, že paměť spolu s exekutivními funkcemi bývají zasaženy už v počátečních stádiích nemoci a mluví o pravidlu třetin, podle kterého jsou u jedné třetiny pacientů tyto funkce oslabeny jen minimálně, u druhé třetiny je zaznamenáváno středně závažné až závažné postižení a u poslední třetiny se objevuje postižení významné.

Podle Javůrkové (2003) pacienti s RS často subjektivně uvádějí potíže s pamětí, i když za těmito vnímanými mnestickými deficity ve skutečnosti deficity pozornosti. Lezak (1995) uvádí vliv vnějších podnětů jako další z faktorů inhibujících mnestický výkon z důvodu alterované pozornosti.

2.5 Zrakově-prostorové schopnosti

Vizuální poruchy se u pacientů s RS vyskytují až v 65% případů, včetně diplopie, sníženého rozlišování barev, rozmazaného vidění a přechodné slepoty (Whitaker, Benveniste, 1990), což se může projevat při měření zrakově-prostorových schopností, kterým prozatím nebylo u RS věnováno dostatek pozornosti, neboť nebyly považovány za příliš časté (Bagert, Camplair, & Bourdette, 2002), nicméně se ukázalo, že úroveň zrakově-prostorového postižení se zhoršuje s délkou trvání nemoci a stupněm EDSS (Bruce, Bruce, & Arnett, 2007; Schulz, Kopp, Kunkel, & Faiss, 2006). Trend oslabení zrakově-prostorových schopností v závislosti na délce trvání nemoci potvrzuje také Štecková et al. (2016) ve svém výzkumu, který mapoval kognitivní dysfunkce u pacientů s CIS, RS po 5 a 10 letech. Nevelký počet studií, které se zrakově-prostorovými schopnostmi zabývaly, není konzistentní, neboť některé naznačují horší výsledky v testech až u 19% pacientů (Haase, Tinnefeld, Lienemann, Ganz, & Faustmann, 2003), načež jiné zrakové-prostorové postižení neuvádějí (Camp et al., 1999; De Sonneville, 2002).

2.6 Exekutivní funkce

Pod pojmem exekutivní funkce je možné si představit komplex vyšších psychických funkcí, mezi které řadíme zejména plánování, schopnost řešení problémů, vytváření hypotéz, kognitivní flexibilitu, rozhodování, regulaci, úsudek, schopnost využít zpětnou vazbu a sebepercepci (Spreeen, Strauss, 1998; Spreeen, Sherman, & Spreeen, 2006). Lezak et al. (2012) nahlíží na exekutivní funkce jako na schopnost člověka účinně regulovat a ovládat vlastní chování. Exekutivní funkce můžeme chápat jako soubor vyšších psychických funkcí, jež prostupuje dalšími oblastmi kognice, ba dokonce se s některými do určité míry překrývá (pracovní paměť, pozornost) (Obereignerů, 2017).

Poruchy exekutivních funkcí u RS jsou sice méně časté, ovšem hrají významnou roli, neboť se jedná o poruchy abstraktního a pojmového uvažování, resp. řešení problémů (Benedict, Zivadínov, 2011; Bobholz, Rao, 2003). Jako významný problém se jeví ulpívání, které nemocným znesnadňuje v potřebných chvílích změnit základní princip, pravidlo či myšlenku, a to i přes negativní zpětnou vazbu. Takovéto omezení může komplikovat například práceschopnost, neboť lidé pak špatně zvládají například častou a rychlou změnu plánů či úkolů (Vachová et al., 2008). Drew, Tippett, Starkey a Isler

(2008) uvádí postižení exekutivních funkcí asi u 17% pacientů s RS. Masopust (2018) u exekutivních funkcí aplikuje pravidlo třetin (stejně jako u paměti), jež se týká třetinového zastoupení postižení v souvislosti s jeho závažností.

Během testování exekutivních funkcí pacientů s RS se prokázalo, že i při vyloučení vlivu motorického postižení dosahují horších výsledků než kontrolní skupina. Zdá se, že exekutivní funkce pacientů s CIS jsou méně postiženy než například u pacientů s RRRS (Simioni, Ruffieux, Bruggimann, Annoni, & Schluep, 2007). Někteří autoři (Arnett, Higginson, & Randolph, 2001; Denney, Lynch, Parmenter, & Horne, 2004; Parmenter, Weinstock-Guttman, Garg, Munschauer, & Benedict, 2007) upozorňují na možné ovlivnění výsledků testů exekutivních funkcí depresí a nabádají na zvážení tohoto faktoru při hodnocení výsledků.

2.7 Řečové funkce

Verbální schopnosti u pacientů s RS jsou celkově obvykle dlouho zachovány v závislosti na premorbidní mentální výkonnosti, flexibilitě a slovní zásobě. Při posuzování verbálních schopností je důležité hodnotit zejména verbální expresi (jako je jmenování, slovní zásoba) a verbální akademické schopnosti (tedy úroveň čtení a psaní). V řeči se může objevovat dysarterie či potíže s artikulací (Lezak, 1995). Deficity v oblasti jazyka a řeči, jako je např. afázie (fatická porucha), jsou v literatuře u pacientů s RS uváděny jako vzácné, málo očekávané, mnohdy zavádějící příznaky (Havrdová et al., 2015). Henry a Beatty (2006) uvádí, že pacienti s RS mohou mít problémy se správným užitím slov (fonemickou fluencí) a s užitím správných tvarů slov (sémantickou fluencí). Jak uvádí Potagas et al. (2008), u pacientů s CIS je jedna z nejčastěji postižených oblastí sémantická verbální fluence.

2.8 Varovné signály kognitivní dysfunkce

Podle Havrdové et al. (2013) může být někdy pro ošetřujícího lékaře nesnadné rozpoznat u pacienta kognitivní změny, proto uvádí varovné signály, které mohou být užitečné v kombinaci s informacemi získanými od pacienta samotného a jeho blízkých.

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 opoždíuje;
- se jeví jako depresivní, ale neodpovídá na léčbu antidepresivy;
- má problém podílet se na rozhodnutích o své léčbě (nebo rozhoduje bezdůvodně);
- se nadměrně stará o vedlejší účinky léčby;
- má dlouhodobě přetrvávající nerealistická očekávání;
- přehnaně často volá či píše lékaři, do ordinace, do centra;
- začne být uzavřený, snadno znechucený, podrážděný;
- jeho blízcí pozorují trvalé změny v jeho chování;
- má problémy se zaměstnáním (časté střídání, ztráta) (Havrdová et al., 2013, 136).

V některých případech (pokud pacient vykazuje neverbální znaky poruchy, jako je hypomimie, agitovanost a jiné nebo pokud jeho blízcí uvádí změny nálady) je vhodné vyšetření doplnit například o sebesuzovací škály, které se zaměřují na zjišťování deprese a úzkosti (Havrdová et al., 2013).

3. Léčba a ochranné faktory kognitivních poruch u RS

Jelikož se v současnosti RS stále řadí k nevléčitelným onemocněním, věnuje se mnoho pozornosti zkoumání léčby nejen samotné nemoci, ale také symptomatické léčby (v našem případě léčbě kognitivních poruch), za účelem co nejlepší možné kvality života pacientů trpících touto chorobou. Zvýšený zájem se dostává také možným ochranným faktorům kognitivních poruch. Na tyto oblasti se podrobněji zaměříme v následující kapitole.

3.1 Farmakologická léčba kognitivních poruch u RS

Výzkumu farmakologické léčby kognitivních poruch u RS je v současné době věnováno mnoho pozornosti, ovšem zdá se, že tento koncept zatím není tak účinný, jak bychom si přáli. Randomizovaných studií zatím není dostatek a studie se 4-aminopyridinem, amantadinem a pemolinem vyšly negativně. Dále byly testovány u RS inhibitory acetylcholinesterázy (donepezil, rivastigmin, galantamin) a memantin, ovšem jen se spornými či negativními výsledky (Patti, Leone, & D'Amico, 2010). Krupp et al. (2004) publikoval studii zaměřenou primárně na změnu v testech verbální paměti, sekundárně na testování dalších kognitivních funkcí. Pacienti byli randomizováni k léčbě donepezilem (Aricept) v dávce 10 mg denně, nebo k podávání placebo po dobu 24 týdnů. Statisticky signifikantní zlepšení testu verbálního učení a paměti bylo ovšem kritizováno pro malý soubor pacientů, a pro nemožnost vztažení výsledků na běžnou populaci pacientů. Ostatní kognitivní funkce navíc ovlivněny nebyly vůbec (Dufek, 2009). Vliv rivastigminu (Exelon) byl zkoumán (Shaygannejad, Janghorbani, Ashtari, Zanjani, & Zakizade, 2008) na souboru 60 pacientů s RS a kognitivní dysfunkcí za pomoci WMS. Studie neprokázala signifikantní rozdíl mezi skupinou léčenou rivastigminem a skupinou, které bylo podáváno placebo. Villoslada, Arrondo, Sepulcre, Alegre, & Artieda (2009) publikovali výsledky předčasně ukončené studie, která zkoumala efekt memantinu na kognitivní dysfunkci u pacientů s RS. Studie primárně cílila na zlepšení verbální paměti, sekundárně na zlepšení dalších kognitivních funkcí a kvality života. Předčasné ukončení zapříčinilo zhoršení neurologických symptomů u 9 pacientů z 19, to se projevovalo jako zamlžené vidění, zvýšená únava, bolest hlavy, zhoršení chůze, oslabení svalů. Obtíže se po ukončení studie do několika dní upravily.

3.2 Nefarmakologická léčba kognitivních poruch u RS

Vzhledem k výše uvedeným okolnostem, tedy dosavadní neschopnosti zajištění farmakologické léčby, je důležité hledat možnosti taktéž v oblasti nefarmakologické intervence, jako jsou edukace a kognitivní trénink.

Uvádí se, že často člověku pomůže i pouhé potvrzení problému a sdělení dostatečných informací pacientovi i jeho blízkým, podání adekvátního vysvětlení. Je vhodné rozvrhnout si mentálně náročné aktivity, jelikož okolnosti jako únava, neznámé a rušivé prostředí, mají na kognitivní poruchy nepříznivý vliv (Blahová Dušánková, 2012a).

V oblasti neuropsychologické rehabilitace hraje nezastupitelnou roli kognitivní trénink. Počáteční výzkumy ovšem nepřinášeli moc pozitivních výsledků. Jonsson, Korfitzen, Heltberg, Ravnborg a Byskov-Ottosen (1993) sice zjistili, že léčení kognitivních funkcí vedlo ke snížení depresivních příznaků, ovšem nepřineslo zlepšení v oblasti kognice. Pozitivní výsledky efektu rehabilitace nepřinesla ani studie zaměřená na počítačový trénink paměti a pozornosti (Solarí et al., 2004). Až novější výzkumy dokládají příznivější vliv kognitivní rehabilitace na jednotlivé domény. Doložená byla studie (Chiaravalloti, DeLuca, Moore, & Ricker, 2005) prokazující vliv kognitivního rehabilitačního programu na deficity paměti a učení při využívání práce s kontextem a imaginací. Vogt et al. (2009) zkoumali účinek počítačového tréninku zaměřeného na pracovní paměť a zjistili signifikantní zlepšení nejen v této doméně, ale i v rychlosti myšlení (nebyl zjištěn žádný dopad na krátkodobou paměť). Další autoři (Fink et al., 2010; Mattioli, Stampatori, Zanotti, Parrinello, & Capra, 2010; Shatil, Metzer, Horvitz, & Miller, 2010) uvádí například pozitivní efekt počítačové kognitivní rehabilitace, a to především v oblasti exekutivních funkcí, pozornosti a procesu třídění informací. Některé z výše uvedených studií a jiné shrnuje tabulka 2.

Tab. 2: Porovnání studií využívajících kognitivně rehabilitační programy (Chmelařová, Ambler, Dostal, & Vobořilová, 2014, 680)

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 skóre 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-konstruktivních 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

Zajímavě jsou například výsledky randomizované kontrolované studie (Mäntynen et al., 2014), ve které autoři zkoumali vliv kognitivního tréninku u pacientů s formou RRRS. Došli k závěru, že neuropsychologická rehabilitace sice nezlepšila kognitivní výkon, ale snížila u pacientů vnímání kognitivního deficitu, čímž pozitivně ovlivnila kvalitu jejich života.

V ČR našly počítačové tréninkové programy uplatnění nejdříve u seniorů či u pacientů s unipolární depresivní poruchou. Výhodou takovýchto programů může být více, a to například snížení nákladů (nižší časové náklady na terapeuta – 1 terapeut může

pokrýt skupinku několika pacientů, pacient nemusí dojíždět – pořídí si program domů). Jako velký přínos shledávají programy osoby žijící mimo velká města (s obtížně dosažitelnou přímou péčí) a dále právě pacienti s RS, kteří mají problém s mobilitou (Javůrková, 2006). V ČR ve Fakultní nemocnici Plzeň se v současnosti zkoumá vliv kognitivní rehabilitace pacientů s RS za pomoci počítačového programu Happy Neuron. Předběžné výsledky studie jsou zatím pozitivní (Chmelařová, 2016). Fakultní nemocnice Ostrava využívá pro rehabilitaci kognitivních funkcí počítačový program NEURO 3 (Fakultní nemocnice Ostrava, 2019). Program obsahuje 57 různých modulů, které mají obvykle několik variant jednotlivých cvičení. Velkým přínosem programu je možnost tvorby vlastních cvičení, která lze přizpůsobit na míru jednotlivým klientům podle jejich aktuálních potřeb, zájmů a podle toho, které kognitivní oblasti potřebuje nejvíce rehabilitovat. Další výhodou je využití verze programu, která umožňuje klientovi trénovat v domácím prostředí, ovšem veškeré informace o výsledcích jsou dostupné také neuropsychologovi, který pak stanovuje další plán (Katedra psychologie Filozofické fakulty UP, 2019).

Někteří autoři dále mluví o příznivém vlivu fyzické aktivity a tělesné zdatnosti na kognici (Blahová Dušánková, 2012a). Vliv pohybu na tělesnou zdatnost a kognitivní funkce u progresivní RS pak zkoumali například Briken et al. (2014) a zjistili, že pohyb má mnoho pozitivních účinků – významné zlepšení bylo zaznamenáno v aerobní výkonnosti, zlepšení schopnosti chůze, výrazně se zmírnily příznaky deprese a únavy a nakonec byla zjištěna lepší výkonnost v aspektech slovního učení a oddálené paměti, ostražitosti a přesunu pozornosti. Briken et al. (2014) doporučují tento vliv potvrdit v rozsáhlejších studiích.

3.3 Ochranné faktory kognitivního deficitu u RS

Rozvoj kognitivního oslabení, deficitu je zákeřný v tom, že se může projevit ve všech stádiích a formách onemocnění. Míra je přitom interindividuálně vysoce variabilní a někteří pacienti nevykazují kognitivní deterioraci například ani v pokročilé fázi onemocnění. Otázka tedy zní, které faktory mohou pomoci zachovávat kognitivní výkonnost a zároveň pomoci objasnit individuální rozdíly mezi pacienty.

Teorie mozkové a kognitivní rezervy

Někteří autoři se snaží vysvětlit vývoj kognitivního postižení pomocí hypotézy mozkové rezervy. Jedná se o neustále se vyvíjející teorii možnosti zachovat si kognitivní schopnosti navzdory mozkové patologii, a to díky vrozeným parametrům kapacity mozku, zejména větším výchozím zásobám neuronů, vyšší neuronální výkonnosti a velikosti mozku. Mozkovou rezervou (brain reserve, BR) jsou tedy chápány parametry neuronálního vývoje, např. maximální celoživotní velikost mozku (maximal lifetime brain growth, MLBG), ta se odhaduje podle intrakraniálního objemu (Courchesne et al., 2000; Satz, 1993; Stern, 2002). Mozková rezerva ovšem nezpomaluje progresi samotné RS, nicméně předpokládá projevy kognitivního deficitu až při výraznější progresi nemoci, a to na základě zachování dostatečných neuronálních zdrojů, které jsou potřebné k běžnému fungování kognitivních funkcí (Stern, 2009).

Teorie mozkové rezervy vychází z konceptu pevně daných biologických rozdílů. Současné výzkumy se začaly zaměřovat také na vnější faktory, díky kterým si pacienti s RS mohou zachovat premorbidní kognitivní výkon. Zjišťuje se, zda a v jaké míře má životní styl pacientů a míra intelektuálního obohacování během života vliv/ochrannou funkci a vychází se přitom z teorie kognitivní rezervy (cognitive reserve, CR). Předpokládá se, že podle této teorie dovedou pacienti s vyšší kognitivní rezervou efektivněji využívat dostupné kognitivní zdroje (použijí k tomu propracovanější strategie a jsou tak schopni lépe kompenzovat patologické změny) a kognitivní deficit se tudíž objeví až při výraznější tíži onemocnění. Intelektové obohacování nepřispívá k vyššímu kognitivnímu výkonu (nad rámec jedincovy výchozí kapacity dané genetickým a raným vývojem), je ovšem považováno za ochranný faktor v patologickém procesu (Stern, 2002; Stern, 2009). Na to, že intelektové obohacování během života může fungovat jako neuroprotektivní faktor (nezávisle na geneticky daných faktorech souvisejících s mozkovou rezervou), poukázali ve svých výzkumech také Sumowski et al. (2013; 2014). Efekt kognitivní rezervy byl doposud zkoumán především v rámci rozvoje Alzheimerovy demence (Roe, Xiong, Miller, & Morris, 2007).

Problematika výzkumu kognitivní rezervy spočívá v tom, že je měřena nepřimo za pomoci odhadů premorbidního kognitivního vývoje a intelektuálního rozvoje. Neexistuje pouze jedno měřítko. Nejčastěji používanými parametry jsou dosažené vzdělání, verbální inteligence, kognitivně stimulující volnočasové aktivity či povolání

(Sandroff, Schwartz, & DeLuca, 2016; Sumowski, Leavitt, 2013). I přesto se ale předpokládá, že ji lze posilovat celoživotním zapojováním do kognitivně stimulujících aktivit, a tudíž ji lze aktivně ovlivnit (Sandoff et al., 2016).

Verbální inteligence

Mnoho studií se v rámci zkoumání efektu kognitivní rezervy zaměřilo na roli premorbidní inteligence jako jediného měřítka. Verbální inteligence je zde chápána jako šířka získané slovní zásoby (měřená vesměs testy čtení slov nebo verbálními subtesty inteligenčních škál) (Sandoff et al., 2016). Verbální inteligence souvisí s vrozenými dispozicemi, ale chápe se rovněž jako výsledek aktivního obohacování v průběhu života. Předpokládá se její vysoká odolnost vůči oslabení při neurologických onemocněních (Lezak et al., 2012). Teorii verbální inteligence jako protektivního faktoru podpořila například longitudinální studie (Sumowski et al., 2014), ve které byl (během 4,5 let) zaznamenán menší pokles ve výkonu v paměťových funkcích, efektivitě zpracování informací a verbální fluenci právě u pacientů s nejvíce rozvinutými verbálními schopnostmi.

Vzdělání a povolání

Jako další protektivní faktor je zkoumáno dosažené vzdělání. Ukazuje se, že v různých studiích (Bonnet et al., 2006; Modica et al., 2016; Pinter et al., 2014) pacienti s nižším vzděláním selhávají v neuropsychologických testech mnohem častěji než pacienti s vyšším vzděláním. Pouhá délka vzdělání ovšem nedostatečně vystihuje teorii kognitivní rezervy, proto se na tento ochranný efekt zaměřují některé výzkumy spolu s dalšími měřítky. Spolu s délkou vzdělání a verbální inteligencí zkoumali Ghaffar, Fiati a Feinstein (2012) také zaměstnání pacientů. Ti rozdělili pacienty na skupinu s vyšším dosaženým povoláním (odborné, manažerské a technické pozice) a nižším dosaženým povoláním (administrativa, prodej, zemědělství, manuální práce) a výsledky ukázaly, že dosažené povolání vysvětlovalo významnou část kognitivního výkonu. Autoři doporučují tuto oblast více prozkoumat (Ghaffar et al., 2012).

Kognitivně stimulující volnočasové aktivity

Zajímavé poznatky v oblasti aktivního ovlivňování kognitivní rezervy, do kterého se můžou zapojit sami pacienti, přinášejí výzkumy, které se zaměřují na význam kognitivně stimulujících volnočasových aktivit. Výčet takovýchto aktivit zahrnuje například: čtení knih, časopisů a novin; uměleckou činnost (malování, skládání poezie, sochařství, balet); neumělecké psaní (psaní blogu, deníku, esejů); hru na hudební nástroje; hraní společenských her (deskové hry, karty, křížovky); jiné koníčky (zahrádkářství, modelářství, design webových stránek) (Sumowski, Wylie, Gonnella, Chiaravalloti, & DeLuca, 2010; Sumowski et al., 2013). Zjišťovalo se, zda má aktivně využitý volný čas v premorbidní fázi onemocnění ochranný vliv na pozdější rozvoj kognitivního deficitu. Sumowski et al. (2010) uvádí, že u pacientů, kteří se přibližně od svých dvaceti let věnovali kognitivně stimulujícím volnočasovým aktivitám před rozvojem RS, byl zjištěn lepší kognitivní výkon (nezávisle na mozkové atrofii, vzdělání a verbální inteligenci). Jiná studie zase dokládá prospěšnost kognitivně stimulujících volnočasových aktivit (čtení náročnějších textů a fyzická aktivita) u pacientů s kratší dobou vzdělání (do 9 let). Takoví pacienti pak skórovali v neuropsychologických testech lépe než pacienti s maturitou či vyšším vzděláním (Luerding, Gebel, Gebel, Schwab-Malek, & Weissert, 2016).

Takováto zjištění jsou jistě velice významná a důležitá, ovšem z praktického hlediska je také nutné ptát se, zda mohou kognitivně stimulující volnočasové aktivity zajišťovat ochranný efekt také v případě, kdy se jim pacienti začnou věnovat až po stanovení diagnózy RS. Podle závěrů, které uvádí Booth et al. (2013) pacienti, kteří po stanovení diagnózy RRRS snížili frekvenci kognitivně stimulujících aktivit, prokazovali sníženou rychlost zpracování informací související s mozkovou atrofií. Oproti tomu u pacientů, kteří se aktivitám věnovali dále, tento vztah nebyl zaznamenán.

4. Neuropsychologické nástroje k měření kognitivních poruch u roztroušené sklerózy

Jelikož bylo hodnocení kognice uznáno za podstatné z hlediska komplexního klinického posouzení pacientů s RS, bylo žádoucí vytvořit vhodné testovací nástroje pro detekci případného kognitivního deficitu. První navržená baterie je **Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N)**, obsahuje pět neuropsychologických testů (tabulka 3). V roce 2002 byla navržena a následně v roce 2006 validována baterie **Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS)**, jež se skládá ze sedmi testů (tabulka 4). Vyšetření pomocí MACFIMS je ovšem časově náročné (cca 90 minut) a administraci by měl provádět pouze zkušený neuropsycholog. Z těchto důvodů byla v současnosti navržena baterie **Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)**, zkrácená verze MACFIMS (skládá se ze tří jejich subtestů) (tabulka 5). Výhodou BICAMS je krátká administrace (cca 15 minut) a fakt, že může být administrována i pracovníky bez neuropsychologického tréninku, je tedy vhodná pro použití v běžné klinické praxi (Blahová Dušánková, 2017; Hynčicová, Meluzínová, & Laczó, 2017).

Tab. 3: Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N) (Hynčicová et al., 2017, 396)

Název subtestu	Zaměření
Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)	Pozornost, rychlost zpracování informací
Symbol Digit Modalities Test (SDMT)	Pozornost, rychlost zpracování informací
10/36 spatial recall	Vizuoprostorové schopnosti
Word List Generation Test (WLG)	Verbální fluence
Selective Reminding Test (SRT)	Verbální učení a paměť

Tab. 4: Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS)
(Hynčicová et al., 2017, 396)

Název subtestu	Zaměření
Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)	Pozornost, rychlost zpracování informací
Symbol Digit Modalities Test (SDMT)	Pozornost, rychlost zpracování informací
California Verbal Learning Test II (CVLT-II)	Verbální učení
Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVRT-R)	Prostorové učení
California Sorting Test (CST)	Konceptuální uvažování
Judgment of Line Orientation Test (JLO)	Vizuoprostorové schopnosti
Controlled Oral Word Association Test (COWAT)	Verbální fluence

Tab. 5: Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)
(Hynčicová et al., 2017, 396)

Název subtestu	Zaměření
SDMT	Pozornost, rychlost zpracování informací
CVLT-II (bez oddáleného vybavení a rekognice)	Verbální učení
BVRT-R (bez oddáleného vybavení a rekognice)	Prostorové učení

Pro baterie MACFIMS a BICAMS byly v roce 2012 validovány české překlady (Blahova Dusankova, Kalincik, Havrdova, & Benedict, 2012). Uvedené baterie mohou pomoci včasnému zachycení kognitivních dysfunkcí, nenahrazují však kompletní neuropsychologické vyšetření (Chmelařová et al., 2014). Dostálová et al. (2016) poukazuje na to, že ani ve studiích po roce 2010 se tyto testové baterie moc nevyužívají, a to ani u nás, ani v zahraničí. Na neurologické klinice Fakultní nemocnice Plzeň například využívají Opakovatelnou baterii pro hodnocení neuropsychologického stavu (Randolph, 1998; Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, RBAN-S), která se skládá z 12 subtestů a její administrace trvá 20-30 minut (především dle aktuálního stavu pacienta). Výhodou baterie je, že existuje v několika formách a umožňuje tak retestovat v průběhu několika týdnů (například po kognitivním tréninku) (Dostálová et al., 2016).

Podle Havrdové et al. (2013) se pro posouzení kognice u pacientů s RS dlouhou dobu používal pouze test Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), ovšem ten pokrývá pouze rychlost zpracování informací a některé aspekty pozornosti. Nevýhoda taktéž je, že je závislý na početních schopnostech pacienta a z klinické praxe je známo, že je mnoha pacienty vnímán jako stresující a zatěžující. Havrdová et al. (2013) dále poukazuje na to, že jen málokdo má k dispozici české normy tohoto testu a vzhledem k tomu, že kognitivní deficit u RS bývá vesměs fokální, je vyšetření testem PASAT nedostatečné. Jako nevhodný pro vyšetření kognitivních funkcí u RS se též ukazuje (jindy klinicky hojně využívaný) screeningový test Mini-Mental State Examination (MMSE) (Masopust, 2018).

Pro české prostředí byl v roce 2006 validován dotazník Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire (MSNQ). Ten je vhodné použít pro zhodnocení subjektivních kognitivních obtíží pacienta (Blahová Dušánková, 2017). Vhodnou screeningovou metodou pro detekci kognitivního deficitu (například při omezených časových a personálních možnostech) může být Symbol Digit Modalities Test (SDMT), vysoce senzitivní metoda s krátkou dobou administrace (Parmenter et al., 2007).

V rámci komplexní neuropsychologické diagnostiky kognitivních schopností je důležité pokrýt veškeré oblasti, jako jsou intelekt, pozornost, schopnosti učení, mnestické schopnosti, vizuopercepční a vizuomotorické schopnosti, osobnost, míra psychopatologie a psychosociální zhodnocení kvality života s RS (Březáková, Humhal, 1999). Javůrková (2006) popisuje možnosti vyšetření jednotlivých oblastí u pacientů s RS v běžné klinické praxi v době, kdy neexistovaly výše popsané testové baterie či v případě, že k nim psycholog nemá přístup a je nucen využít jiné testové metody.

Následně jsou uvedeny jednotlivé oblasti vyšetření a k nim neuropsychologické metody, které lze v běžné praxi využít. Některé z těchto testů budou později charakterizovány ve výzkumné části práce:

- **Intelektové schopnosti:** Pro vyšetření intelektových schopností je doporučován *Wechslerův test inteligence pro dospělé* (WAIS-III) (Javůrková, 2006). Rao, Leo a Bernardin (1991) uvádí, že verbální IQ je u pacientů s RS i při velkém

deficitu vždy vyšší než například u demence Alzheimerova typu nebo Huntingtonově demenci.

- **Vizuomotorika, zrakově-prostorové schopnosti:** Mezi metody ke zjišťování zrakově-prostorových funkcí se používají *Test cesty, forma A, B* (Trail Making Test, TMT), který funguje na principu vyhledávání a spojování čísel a písmen (Javůrková, 2006). Pacienti s RS a dysexekutivním syndromem častěji selhávají v části B (Hodges, 1997). Dále *Reyova-Osterriethova komplexní figura, kopie* (Rey Complex Figure Test, RCFT) a subtest *Kostky* v rámci metody WAIS-III. Doporučuje se také *Baterie testů vizuálního vnímání předmětů a prostoru* (The Visual Object and Space Perception Battery, VOSP), která testuje vizuopercepční a zrakově-prostorové schopnosti (Javůrková, 2006).
- **Pozornost:** Pro vyšetření pozornosti lze použít subtest *Číselný rozsah* (v rámci metody Wechslerova škála paměti, WMS-III), *Bourdonovu zkoušku pozornosti* či *Číselný čtverec*, dále Wechslerův subtest *Opakování čísel* a *Test cesty A* (Javůrková, 2006; Preiss et al., 2012; Tůma, Lenderová, 2001).
- **Paměť a učení:** Standardně užívaný test pro vyšetření mnestické úrovně je *Wechslerova škála paměti* (WMS-III), pro testování verbálního bezprostředního i oddáleného vybavení se může využít subtest *Logická paměť* (WMS-III). K testování vizuálního vybavení lze užít *RCFT*. Jako další lze administrovat *Paměťový test učení* (Auditory-Verbal Learning Test, AVLT) (Javůrková, 2006). Hodges (1997) uvádí, že AVLT je u pacientů s RS citlivý na deficity v epizodické paměti a počínající retrográdní amnestický syndrom. Subtest *Verbální párové asociace* (WMS-III) měří schopnost verbálního učení v asociacích (Javůrková, 2006). Podle Javůrkové (2001) by měla být schopnost učení u pacientů s RS vždy posuzována komplexně s ohledem na interferenci alterace ostatních kognitivních domén.
- **Řeč:** Fatické funkce bývají u RS spíše zachovány. Sledovat je můžeme především na základě klinických metod. Při *rozhovoru* a *pozorování* se zaměřujeme na úroveň exprese řeči, fluenci, obsah a bohatost slovní zásoby, úroveň verbálního porozumění při plnění verbálních instrukcí. Ke zhodnocení může sloužit také subtest *Slovník* (WAIS-III) nebo *Test verbální fluence* (Verbal Fluency Test, VFT). Podrobnějším zkoumáním řečových funkcí by se měl zabývat logoped (Svoboda, Humpolíček, & Šnorek, 2013; Beránková et al., nedat.).

- **Exekutivní funkce:** Mezi testy vhodné k vyšetření exekutivních funkcí patří *Test verbální fluence* (Verbal Fluency Test, VFT), *Wisconsin Card Sorting Test*, *Ravenovy matrice*, *Test cesty* (forma A, B) či *Test kognitivního odhadu* (Javůrková, 2006).
- **Osobnost a psychosociální chování:** Pro zmapování depresivní nálady lze použít *Beckova škála deprese* (Beck Depression Inventory, BDI), k popisu emoční lability může být vhodný *Eysenkův dotazník EPQ/R* (Javůrková, 2006).

VÝZKUMNÁ ČÁST

5. Vymezení výzkumného problému

Jak již bylo popsáno v teoretické části práce, studie zabývající se kognitivními funkcemi u pacientů s RS prokázaly, že určitý stupeň zhoršení se objevuje přibližně u poloviny nemocných (Langdon, 2011). Rovněž bylo poukázáno na význam zachování kognice především v souvislosti se zachováním samostatnosti jedince, na důležitost včasné detekce případného kognitivního oslabení a následnou rehabilitaci. Z dostupné literatury víme, že již existují vhodné testové baterie pro hodnocení kognitivních funkcí přímo pro pacienty s RS (Blahová Dušánková, 2017; Hynčicová et al., 2017). Otázkou je, nakolik jsou tyto metody dostupné, časově náročné a používané v běžné klinické praxi, neboť z dosavadních výzkumů je patrné, že psychologové k vyšetření stále využívají rozdílné metody či osobně sestavené baterie (tímto mohou být taktéž vysvětlovány rozdíly v jednotlivých studiích), načež například Javůrková (2006) upozorňuje, že v rámci diagnostiky je důležitější, aby vyšetření prováděl zkušený neuropsycholog než to, které metody zvolí.

V předkládaném výzkumu se zaměřujeme na posouzení jednotlivých kognitivních domén (paměť, pozornost, exekutivní funkce, zrakově-prostorové schopnosti a řeč) u pacientů s RS vyšetřených na neurologickém oddělení ve Fakultní nemocnici Ostrava (FNO) za pomoci dostupných a využívaných testových metod na daném pracovišti. Rádi bychom nabídli pohled na aktuální situaci pacientů s RS (co se týče jejich aktuální úrovně kognitivních schopností) výše uvedeného oddělení a dále doporučili, na které oblasti může cílit kognitivní rehabilitace, případně doporučili aktuální diagnostické metody.

5.1 Cíl práce

Cílem tohoto výzkumu je popsat profil kognitivních funkcí u pacientů s roztroušenou sklerózou (a to v doménách: paměť, pozornost, exekutivní funkce, zrakově-prostorové schopnosti a řeč) v porovnání s kontrolní skupinou zdravých jedinců. Dále se budeme snažit prozkoumat, které domény jsou oslabeny nejčastěji, ve kterých doménách se objevuje nejvýraznější oslabení a zda existuje vztah mezi celkovým kognitivním

oslabením a věkem probandů, a to pomocí vhodných neuropsychologických nástrojů a analýzy jejich výsledků v rámci kvantitativního přístupu.

5.2 Hypotézy

Na základě výše popsaného cíle a prozkoumání prostudované literatury byly stanoveny následující hypotézy:

H1. Existuje rozdíl v mnestických schopnostech (měřené testy: AVLT I-V, RCFT po 3 minutách, WAIS-III Počty) mezi skupinou pacientů s RS a kontrolní skupinou.

H2. Existuje rozdíl v pozornosti (měřené testy: TMT-A, WAIS-III Opakování čísel, WAIS-III Symboly-kódování) mezi skupinou pacientů s RS a kontrolní skupinou.

H3. Existuje rozdíl v exekutivních funkcích (měřené testy: TMT-B, VFT) mezi skupinou pacientů s RS a kontrolní skupinou.

H4. Existuje rozdíl ve zrakově-prostorových schopnostech (měřené testy: RCFT kopie, WAIS-III Kostky) mezi skupinou pacientů s RS a kontrolní skupinou.

H5. Existuje rozdíl v doméně řeči (měřené testy: VFT, WAIS-III Slovník) mezi skupinou pacientů s RS a kontrolní skupinou.

5.3 Charakteristika zkoumané populace a výzkumný soubor

Uvádí se, že velikost zkoumané populace (tedy počet pacientů s RS) v ČR je v současnosti až 170 případů na 100 000 obyvatel za rok (Piřha et al., 2017; Vaněčková, Seidl, 2018). Incidence se v ČR odhaduje na 11,7/100 000 obyvatel za rok a zdá se, že v posledních letech narůstá. Co se týče zastoupení onemocnění mezi pohlavím, ženy bývají postihnuty až dvakrát častěji než muži, přičemž poslední data uvádějí nepoměr 2,7 až 3,7:1 (Vaněčková, Seidl, 2018). Podle vedoucího RS centra Fakultní nemocnice Ostrava zde lékaři ročně diagnostikují až 200 nových pacientů (Lečo, 2019).

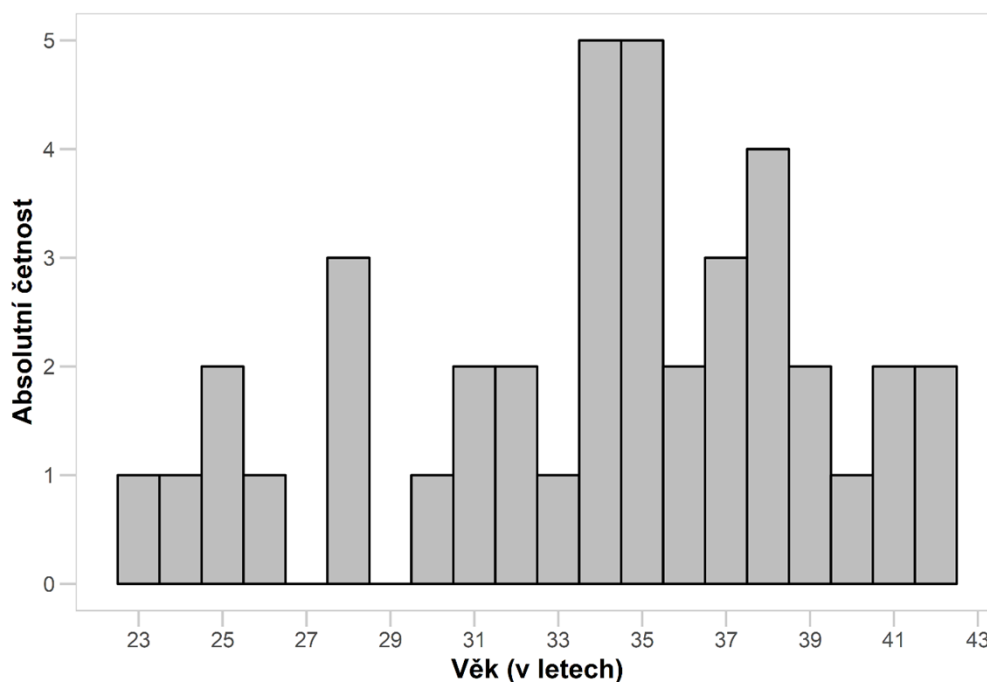
Výzkumný soubor sestával z pacientů neurologického oddělení FNO, kterým byla neurologem diagnostikována roztroušená skleróza (G35). Do výzkumu byli zařazeni pouze pacienti s formou RRRS. Tito pacienti byli dále doporučeni k psychologickému vyšetření pro zhodnocení úrovně kognitivních funkcí. Pacienti zařazeni do výzkumu byli ve věku

23-42 let, přicházeli na vyšetření v rozmezí 10-18 měsíců od stanovení diagnózy a před stanovením diagnózy netrpěli žádnou neurologickou či psychickou poruchou a neléčili se v souvislosti se zneužíváním návykových látek (zjištěno na základě anamnézy). Stav pacientů musel být dostatečně dobrý na to, aby dobrovolně podepsali informovaný souhlas s účastí ve výzkumu. Do výzkumného souboru bylo ve výsledku zařazeno 40 pacientů, kteří splňovali výše uvedená kritéria. Soubor byl vybrán metodou příležitostného výběru na základě dostupnosti. V průběhu sběru dat a práce s pacienty vyvstalo několik komplikací, které budou popsány v samostatné podkapitole.

Pro výzkum byla zajištěna kontrolní skupina čítající 40 zdravých jedinců (bez neurologické či psychické poruchy) se stejným rozložením pohlaví, věku a vzdělání jako skupina experimentální. Všichni dobrovolníci pocházeli z Moravskoslezského kraje a taktéž poskytli podepsaný informovaný souhlas s účastí ve výzkumu. Výzkumný soubor tedy tvořily dvě skupiny: klinická (N = 40) a kontrolní (N = 40).

Skupiny sestávaly z 33 žen a 7 mužů. Obrázek 1 dokumentuje věkové složení klinické a kontrolní skupiny s průměrným věkem 34,00 let a směrodatnou odchylkou (SD) 5,09 let. Průměrný věk mužů byl 31,14 let (SD = 6,82) a průměrný věk žen 34,61 let (SD = 4,56). U osob z klinické skupiny (jakožto i kontrolní) bylo zaznamenáno také nejvyšší dosažené vzdělání: 1 osoba (2,5%) dosáhla základního vzdělání, 11 osob (27,5%) mělo středoškolské vzdělání bez maturity, 16 osob (40,0%) středoškolské vzdělání s maturitou a 12 osob (30,0%) vysokoškolské vzdělání. Jelikož byly klinická i kontrolní skupina přesně vyváženy z hlediska pohlaví, věku a vzdělání, bylo možné každé osobě z klinické skupiny přiřadit jednu osobu z kontrolní skupiny totožného pohlaví, věku a vzdělání.

Obr. 1: Věkové složení klinické a kontrolní skupiny



5.4 Průběh a úskalí sběru dat

Sběr dat byl realizován na neurologickém oddělení Fakultní nemocnice Ostrava (FNO) pod vedením tamní psycholožky v časovém rozmezí září 2017 až únor 2019 v rámci dlouhodobé stáže. S pacienty se stanovenou diagnózou RS, kteří se dostavili k neuropsychologickému vyšetření, byla nejdříve konzultována možná účast ve výzkumu. Od všech pacientů, kteří s účastí souhlasili, byl získán informovaný souhlas.

Dalším důležitým krokem bylo zjištění základních údajů o každém pacientovi, tedy provedení podrobné anamnézy, především zdravotní, zjištění, zda se léčí pro nějaké jiné neurologické či psychické onemocnění, dále věk, vzdělání, rodinná a sociální anamnéza a aktuální potíže. Po zjištění těchto údajů se přešlo k administraci testové baterie.

Celkové vyšetření testovou baterií spolu s anamnézou trvalo většinou v rozmezí hodinu a půl až dvě hodiny, což se ukázalo pro některé pacienty jako náročné (obvykle z důvodu typických symptomů pro RS jako jsou únava, deprese, úzkost). Někteří z pacientů, kteří nebyli schopni vyšetření dokončit během jednoho sezení, obvykle přišli na druhou návštěvu, a to v rozmezí maximálně 4-7 dnů (tímto se předcházelo vlivu únavy

na podaný výkon). Jedinci z kontrolní skupiny zvládali průběh vyšetření o poznání lépe a ve většině případů i rychleji.

V průběhu sběru dat jsme zaznamenali hned několik komplikací, které jsme vnímali jako úskalí. Jedním z nich byla právě časová náročnost vyšetření, neboť ne všichni pacienti byli opravdu schopni a ochotni testování zvládnout nebo se dostavit na druhou část. Tímto několikrát nastala situace, kdy musel být pacient z výzkumu vyřazen. Dále museli být vyřazeni pacienti, kteří se sice dostavili na vyšetření, ovšem byla jim diagnostikována jiná forma RS než RRRS, nesplňovali požadovaný věk nebo se léčili i pro jinou neurologickou či duševní chorobu. V ojedinělých případech se pacienti rozhodli nesouhlasit s účastí. Výše uvedené důvody poukázaly na náročnost získání požadovaného souboru. Jako možné úskalí sběru dat uvádíme příležitostný výběr souboru. Ferjenčík (2000) upozorňuje na to, že zmíněná metoda nevede k získání reprezentativního vzorku populace. Tohoto aspektu jsme si vědomi a chceme poukázat na to, že získané výsledky z tohoto důvodu nelze zobecnit na celou populaci pacientů s RS. Na druhou stranu již bylo uvedeno, že bychom rádi podali výsledky o situaci právě na oddělení, kde byl soubor získán.

6. Aplikovaná metodika

Pro výzkum byla použita neuropsychologické baterie, která se skládala z následujících testů: Wechslerův test inteligence pro dospělé (WAIS–III; vybrané subtesty: Slovník, Symboly-kódování, Kostky, Počty, Opakování čísel); Paměťový test učení (AVLT), Reyova-Osterriethova komplexní figura (RCFT), Test cesty (TMT-A, TMT-B), Test verbální fluence (VFT). Zmíněné testy, resp. subtesty zkoumaly jednotlivé kognitivní domény. Domény paměť a pozornost byly testovány třemi testy, resp. subtesty, domény exekutivní funkce, zrakově-prostorové schopnosti a řeč byly testovány dvěma testy, resp. subtesty. Přesné rozdělení jednotlivých domén a k nim přiřazených neuropsychologických testových metod charakterizuje tabulka 6. Testové metody budou dále podrobněji charakterizovány v následujících podkapitolách.

Tab. 6: Rozdělení neuropsychologických testů do kognitivních domén

Kognitivní domény	Neuropsychologické testy
Paměť	AVLT I-V RCFT po 3 minutách WAIS-III Počty
Pozornost	TMT-A WAIS-III Opakování čísel WAIS-III Symboly-kódování
Exekutivní funkce	TMT-B VFT
Zrakově-prostorové schopnosti	RCFT Kopie WAIS-III Kostky
Řeč	WAIS-III Slovník VFT

Jak již bylo uvedeno, celkové vyšetření spolu s anamnézou trvalo až 2 hodiny. Po zjištění anamnézy byly testy administrovány v následujícím pořadí: Paměťový test učení (AVLT), Reyova-Osterriethova komplexní figura (RCFT), Test cesty (TMT-A, TMT-B), Test verbální fluence (VFT) a subtesty z WAIS-III (Slovník, Symboly-kódování, Kostky, Počty, Opakování čísel). V případě, že proband z nějakého důvodu nebyl schopen absolvovat všechny části během jednoho sezení, byly subtesty z WAIS-III administrovány během druhé návštěvy.

Vyhodnocení všech testových metod bylo průběžně konzultováno a kontrolováno klinickou psycholožkou, aby byly zaručeny správné výsledky především pro pacienty a pracovníky nemocnice a konečně pro potřeby výzkumu.

6.1 Wechslerova inteligenční škála pro dospělé (WAIS-III)

Wechslerovy testy se řadí mezi komplexní testy inteligence, jež procházejí dynamickým vývojem v průběhu věku a reagují na pokroky psychologie i metodologie. V současné klinické praxi se stále využívá verze WAIS-III (i přestože není aktuálně poslední verzí). WAIS-III pokrývá věkovou skupinu ve věku 16-89 let a je určen pro individuální administraci. Vyšetření touto metodou trvá v průměru 80 minut. Test se skládá ze 14 subtestů (střídají se verbální a performační subtesty pro lepší udržení pozornosti probanda) (Svoboda et al., 2013).

Po vyhodnocení odpovědí (podle manuálu) získáme hrubé skóry, které dále převádíme podle věkové tabulky na vážené skóry. Pomocí tabulek se vážené skóry převádějí dále na tři inteligenční kvocienty (verbální, performační a celkový) a čtyři indexové skóry (index verbálního porozumění, percepčního uspořádání, pracovní paměti a rychlosti zpracování). WAIS-III je považován za jeden z nejlepších psychodiagnostických nástrojů (Svoboda et al., 2013).

Pro daný výzkum bylo použito 5 následujících subtestů:

- **Slovník:** Probandovi je prezentováno až 33 slov, která jsou seřazena podle obtížnosti (vzestupně). Úkolem je vysvětlit obsah pojmů, které daná slova zastupují. Tato zkouška zjišťuje slovní zásobu, jazykovou kompetenci, všeobecnou verbální inteligenci;
- **Symboly-kódování:** V tomto subtestu má proband za úkol psát číslice pod předem dané značky podle určitého kódu. Časový limit pro daný úkol je 120 sekund. Za každý správně vyplněný symbol v časovém limitu je získán jeden bod. Rychlost a přesnost dosažené v tomto subtestu dávají měřítko intelektuálních schopností, hlavně psychomotorického tempa;
- **Kostky:** Subtest Kostky je založen na principu Kohsových kostek. Proband má za úkol sestavovat obrazce z kostek podle obrazové předlohy. Nejjednodušší předlohy sestávají ze dvou kostek a postupně se zvyšuje náročnost až na čtyři až

devět kostek s rozmanitými obrazci. Sleduje se správnost složení a časový interval potřebný ke složení. Kostky ověřují analytickou a syntetickou schopnost měřenou na geometrickém materiálu, vizuálně-motorickou koordinaci, prostorovou vizualizaci, nonverbální utváření pojmů a exekutivní schopnosti;

- **Počty:** V tomto subtestu je úkolem probanda z paměti vyřešit až 20 aritmetických příkladů v daném časovém limitu (podle náročnosti úkolu: 15, 30, 60 nebo 120 sekund). Ověřuje se například početní úsudek, koncentrace pozornosti, krátkodobá paměť, schopnost manipulovat s čísly;
- **Opakování čísel:** Zkoumaná osoba je vyzvána, aby opakovala auditivně prezentovaná čísla dopředu i pozpátku. Subtest měří schopnost bezprostředního vybavování, koncentraci a jiné vlastnosti pozornosti (Svoboda et al., 2013).

6.2 Dílčí testové zkoušky neuropsychologické baterie

Metody, které budou následně popsány, bývají často využívány v klinické praxi nejen pro vyšetření pacientů s RS.

Paměťový test učení (Preiss, 1999; Auditory-Verbal Learning Test, AVLT)

AVLT se zaměřuje na bezprostřední, krátkodobou a dlouhodobou verbální paměť, vybavování a na proces učení. Koncepčně poměrně náročná zkouška umožňuje odhalení i diskrétních poruch ve zmíněných oblastech. Sestává ze dvou sad (A, B) 15 slov, která spolu nikterak významově nesouvisí. Administrátor předčítá první seznam slov celkem pětkrát, pacient má za úkol po každém pokusu říci co nejvíce zapamatovaných slov. Úkolem administrátora je, aby zaznamenal počet vybavených slov po každém pokusu zvlášť a také celkový součet pěti pokusů. Kromě vybavených slov je potřeba zaznamenat také opakování slov či konfabulace. Po prvních pěti pokusech následuje sada B, ta je administrována pouze jednou a po 30 minutách šestý pokus (oddálené vybavení) sady A. Na sníženou spolehlivost paměťových funkcí a procesu zpracování informací ukazují specifické chyby (opakování, konfabulace). Například vyšší počet opakování může souviset s pozornostními obtížemi, nejistotou či vyšší úzkostí. Je tedy třeba odlišit čistá opakování od opakování nejistých, kdy se proband sám opraví nebo ukazuje nejistotu, zda dané slovo již řekl (považuje se za méně závažné). Konfabulace oproti tomu ukazují

na nejistotu v paměťovém procesu způsobenou tendencemi k významovému či fonetickému spletní/zmatení informací (Preiss et al., 2012; Svoboda et al., 2013).

Paměťový test učení je vhodná klinická zkouška pro diagnostiku organického oslabení CNS, demence, sledování následků úrazů hlavy, poruch učení, diferenciální diagnostiku kognitivního deficitu (Svoboda et al., 2013).

Test cesty (Trail Making Test, TMT)

Tato metoda používaná ke zjišťování kognitivního deficitu byla původně součástí baterie Army Individual Test Battery. Po druhé světové válce se používal jak samostatně, tak jako součást neuropsychologických baterií. Pro českou diagnostiku byla tato metoda adaptována v roce 1995, pod názvem Test cesty byla publikována v roce 1997. TMT sestává ze dvou částí (A, B). Úkolem testované osoby v testu A je co nejrychleji spojit čarou čísla 1 až 25 (od nejnižšího po nejvyšší) a následně v testu B spojovat střídavě čísla 1 až 13 a písmena A až L. Pokud během testování pacient udělá chybu, administrátor by jej měl opravit a vrátit k poslednímu správnému kroku (chyby se nezaznamenávají, pouze zvyšující celkový čas). Pro interpretaci výsledků se zaznamenává celkový čas práce (v sekundách) verze A a B. Část A mapuje psychomotorické tempo, vizuomotorickou koordinaci, zrakové vyhledávání a zaměření pozornosti a je spíše celkovým ukazatelem psychomotorického tempa. Část B vypovídá o psychomotorickém tempu, flexibilitě, vizuomotorické koordinaci, o zaměřené a rozdělené pozornosti a je spíše indikátorem organického potíže. TMT se vyznačuje krátkou a jednoduchou administrací (Preiss et al., 2012; Svoboda et al., 2013).

Reyova-Osterriethova komplexní figura (Osterrieth, 1945; Rey, 1941; Rey Complex Figure Test, RCFT)

Poprvé byla tato metoda použita švýcarským psychologem A. Reyem v roce 1941, následně standardizována belgickým psychologem P.A. Osterriethem. RCFT je často užívanou neurodiagnostickou metodou využívanou k hodnocení kognitivních funkcí, především mnestických a vizuokonstrukčních schopností. Podněťový materiál je zde předloha složitého obrazce, který je probandovi zadáván s žádostí – co nejpřesněji překreslit předlohu, a to bez instrukce k zapamatování. Následně (po třech a třiceti

minutách) je proband vyzván k nakreslení reprodukce z paměti. Vyhodnocení figury spočívá ve skórování podle 18 formálních znaků, a to maximálně dvěma body za každý znak (znak, který je pak například správně nakreslen, ovšem špatně umístěn, je pak ohodnocen jedním bodem) (AD Centrum, 2019; Svoboda et al., 2013).

Jak již bylo naznačeno, RCFT se považuje za vhodný nástroj k zachycení kognitivního deficitu nebo například pro diferenciální diagnostiku (organické vs. funkční poruchy paměti). V oblasti mnestických schopností prověřuje kvalitu a kapacitu vizuální paměti, dále je využíván k vyšetření senzomotorických, vizuoprostorových a konstrukčních schopností a dovedností, vizuoprostorové paměti či exekutivních funkcí (AD Centrum, 2019; Svoboda et al., 2013).

Test verbální fluence (Verbal Fluency Test, VFT)

Zkoušky verbální fluence jsou jednoduché a časově nenáročné testy, které měří rychlost, plynulost a snadnost/flexibilitu verbální produkce. Úkolem probanda je po dobu jedné minuty jmenovat co nejvíce slov podle daného kritéria. Rozlišujeme zde verbální fluenci sémantickou (dle kategorií: zvířata, zelenina) a verbální fluenci lexikální (dle počátečního písmena). V české verzi testu jsou nejčastěji využívána písmena N, K, P (Hummelová, Janoušová, 2014; Preiss et al., 2012). Tato verze je rovněž využita v našem výzkumu

Proband je instruován, aby řekl co nejvíce slov začínající na daná písmena (nesmí tvořit vlastní jména, ani slova s rozdílnými koncovkami), přičemž na každé písmeno má časový limit jedné minuty. Výsledný skóre tvoří součet slov pro všechna tři písmena (nezapočítáváme nesprávně vytvořená, ani opakovaná slova. Testem měříme řečové charakteristiky a způsob organizace myšlení, schopnost organizovat výstupy do smysluplných klusterů, tedy verbální exekutivu. Zásadní vliv na verbální plynulost mají onemocnění postihující frontální, temporální oblasti a difuzně celý mozek, jako například roztroušená skleróza. Výkon testu může negativně ovlivňovat pomalejší psychomotorické tempo a úzkost (Preiss et al., 2012).

7. Statistická analýza dat

Jednotlivé testy byly vyhodnoceny podle manuálu a získané hrubé skóry byly převedeny na základě normativních dat na z-skóry a profilové skóry. Profilové skóry pak bylo nutno taktéž převést na z-skóry, aby bylo možné se skóry dále statisticky pracovat. Získaná data byla zpracována pomocí programu IBM SPSS 24.0. Skóry jednotlivých kognitivních domén byly vypočteny jako průměry z-skórů těch testů, které náležely k dané kognitivní doméně (viz tabulka 6), a globální kognitivní skór byl vypočten jako průměr z-skórů všech testů. Pro tento výzkum byl zvolen kvantitativní přístup zpracování dat.

Jelikož byla každá osoba z klinické skupiny spárována s osobou z kontrolní skupiny stejného pohlaví, věku a úrovně vzdělání, bylo možné obě skupiny porovnat pomocí párových *t*-testů pro dosažení vyšší statistické síly ve srovnání s nezávislými *t*-testy, přičemž v jednotlivých testech, resp. subtestech byly skupiny srovnány na základě hrubých skórů. Kromě toho byly průměrné skóry klinické skupiny srovnány s normativním (nulovým) průměrem pomocí jednovýběrových *t*-testů. Jako velikost účinku bylo použito Cohenovo *d*, přičemž hodnoty $d = 0,2$, $0,5$ a $0,8$ byly interpretovány jako nízká, střední a vysoká velikost účinku. Jako hladina statistické významnosti byla zvolena $\alpha = 0,05$, za statisticky významné byly tedy pokládány *p*-hodnoty $\leq 0,05$. Vzhledem k velkému počtu statistických testů a z toho plynoucí zvýšené pravděpodobnosti chyby I. typu byla použita Holmova korekce *p*-hodnot. Pro výpočet vztahu mezi celkovou kognicí a věkem klinické skupiny byl použit Pearsonův korelační koeficient.

7.1 Výsledky

Pro ověření hypotéz H1, H2, H3, H4 a H5 jsme za pomoci párových *t*-testů srovnávali kontrolní a klinickou skupinu v jednotlivých kognitivních testech a kognitivních doménách. Toto srovnání zobrazuje Tabulka 7 (tabulka pracuje s hrubými skóry jednotlivých testů a z-skóry jednotlivých kognitivních domén). Jak můžeme vidět, většina rozdílů mezi skupinami byla statisticky významná (jedinou výjimkou byl subtest WAIS Kostky s hodnotou $d = 0,08$). Pozorované rozdíly byly poměrně výrazné (velikost účinku se pohybovala okolo $d = 1,00$). Pokud jde o jednotlivé testy, největší rozdíly byly zaznamenány u klinické skupiny (ve srovnání s kontrolní skupinou) v testech RCFT Kopie ($d = 1,24$), TMT-B ($d = 1,18$), TMT-A ($d = 1,14$) a WAIS Slovník ($d = 1,01$). Co se

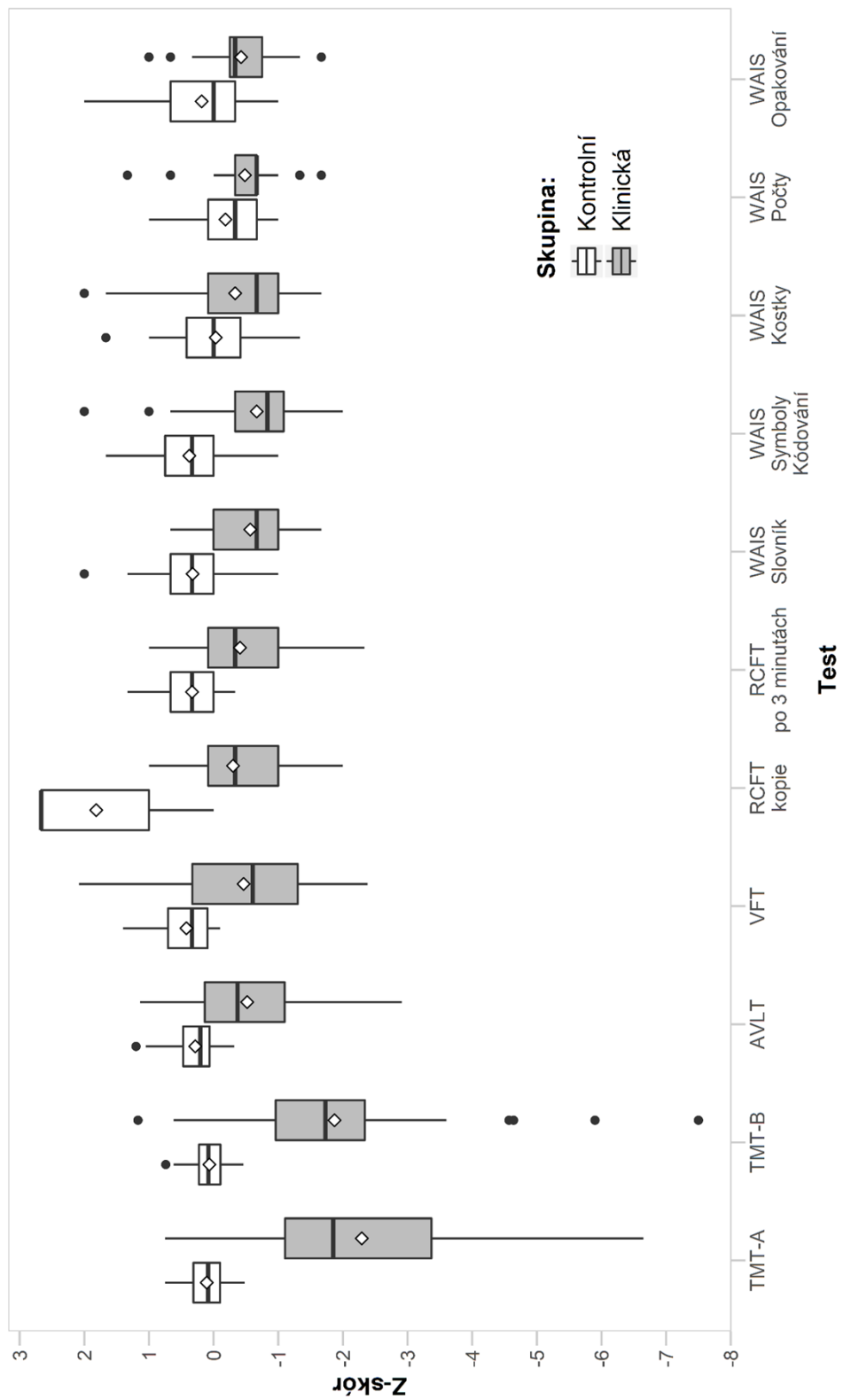
týče kognitivních domén, největší rozdíly byly zaznamenány u klinické skupiny (v porovnání s kontrolní skupinou) v oblasti v pozornosti ($d = 1,32$) a exekutivních funkcích ($d = 1,25$). Srovnání obou skupin ukazují rovněž krabicové grafy na obrázku 2 a na obrázku 3.

Tab. 7: Srovnání klinické a kontrolní skupiny pomocí párových t-testů

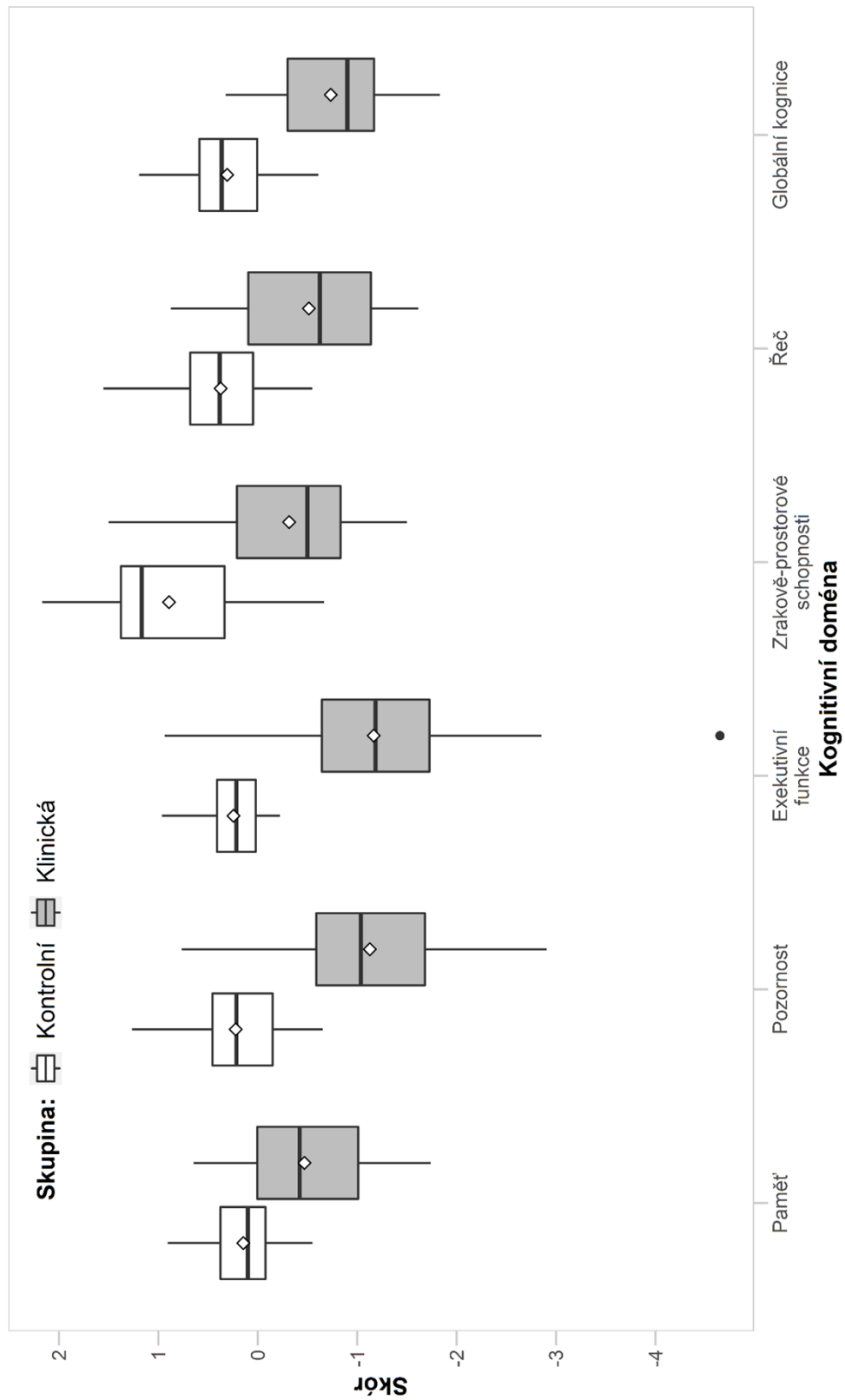
Proměnné	Kontrolní skupina		Klinická skupina		Rozdílové skóre		$t_{(39)}$	p	p_{Holm}	d
	M	SD	M	SD	ΔM	ΔSD				
TMT-A (sekundy)	24,72	4,91	44,45	16,48	-19,73	17,31	-7,21	<0,001	<0,001	1,14
TMT-B (sekundy)	57,28	17,24	97,05	35,48	-39,77	33,82	-7,44	<0,001	<0,001	1,18
AVLT I-V	56,70	3,03	50,20	8,61	6,50	7,85	5,23	<0,001	<0,001	0,83
VFT	47,80	5,75	38,28	11,69	9,53	13,15	4,58	<0,001	<0,001	0,72
RCFT Kopie	35,44	0,81	31,34	3,00	4,10	3,30	7,85	<0,001	<0,001	1,24
RCFT po 3 minutách	22,06	4,99	16,44	6,38	5,63	8,03	4,43	<0,001	<0,001	0,70
WAIS Slovník	50,65	7,57	39,25	9,71	11,40	11,32	6,37	<0,001	<0,001	1,01
WAIS Symboly - kódování	79,40	11,43	61,58	16,16	17,83	18,59	6,07	<0,001	<0,001	0,96
WAIS Kostky	49,60	8,17	48,10	16,65	1,50	19,19	0,49	0,312	0,312	0,08
WAIS Počty	13,88	2,27	12,70	2,36	1,18	2,49	2,99	0,003	0,005	0,47
WAIS Opakování čísel	17,38	2,96	15,05	2,97	2,33	3,57	4,12	<0,001	<0,001	0,65
Paměť	0,14	0,38	-0,47	0,57	0,61	0,57	6,86	<0,001	<0,001	1,08
Pozornost	0,22	0,46	-1,13	0,90	1,35	1,03	8,33	<0,001	<0,001	1,32
Exekutivní funkce	0,24	0,30	-1,17	1,07	1,41	1,13	7,89	<0,001	<0,001	1,25
Zrakově-prostorové funkce	0,89	0,73	-0,32	0,75	1,21	1,20	6,38	<0,001	<0,001	1,01
Řeč	0,37	0,50	-0,52	0,72	0,89	0,83	6,73	<0,001	<0,001	1,06
Globální kognice	0,31	0,43	-0,74	0,55	1,04	0,67	9,87	<0,001	<0,001	1,56

Poznámky: kontrolní skupina ($N = 40$); klinická skupina ($N = 40$); M = aritmetický průměr; SD = standardní (směrodatná) odchylka; t = testová statistika (Studentovo t); p = statistická významnost; p_{Holm} = statistická významnost po Holmově korekci; $d = \Delta M/\Delta SD$, velikost účinku Cohenovo d ; TMT-A = Test cesty A; TMT-B = Test cesty B; AVLT I-V = Paměťový test učení, suma z měření I-V; VFT = Test verbální fluence; RCFT = Reyova-Osterriethova komplexní figura; WAIS = Wechslerova inteligenční škála pro dospělé.

Obr. 2: Srovnání klinické (N = 40) a kontrolní (N = 40) skupiny v jednotlivých testech



Obr. 3: Srovnání klinické (N = 40) a kontrolní (N = 40) skupiny v jednotlivých kognitivních doménách



7.2 K platnosti hypotéz

Na základě získaných výsledků srovnání klinické a kontrolní skupiny se vyjadřujeme k platnosti hypotéz takto:

- **Hypotéza H1 byla ověřena a přijata:** Existuje rozdíl v mnestických schopnostech (měřených testy: AVLT I-V, RCFT po 3 minutách, WAIS-III Počty) mezi skupinou pacientů s RS a kontrolní skupinou.
- **Hypotéza H2 byla ověřena a přijata:** Existuje rozdíl v pozornosti (měřené testy: TMT-A, WAIS-III Opakování čísel, WAIS-III Symboly-kódování) mezi skupinou pacientů s RS a kontrolní skupinou.
- **Hypotéza H3 byla ověřena a přijata:** Existuje rozdíl v exekutivních funkcích (měřených testy: TMT-B, VFT) mezi skupinou pacientů s RS a kontrolní skupinou.
- **Hypotéza H4 byla ověřena a přijata:** Existuje rozdíl ve zrakově-prostorových schopnostech (měřených testy: RCFT kopie, WAIS-III Kostky) mezi skupinou pacientů s RS a kontrolní skupinou.
- **Hypotéza H5 byla ověřena a přijata:** Existuje rozdíl v doméně řeči (měřené testy: VFT, WAIS-III Slovník) mezi skupinou pacientů s RS a kontrolní skupinou.

7.3 Další výsledky

Pro porovnání uvádíme také srovnání klinické skupiny (průměrné z-skóry) se skupinou normativní (normativní, nulový průměr) za pomoci jednovýběrového t-testu. Výsledky popisuje tabulka 8. Jak můžeme vidět, všechny rozdíly byly statisticky významné. Pokud jde o jednotlivé testy, největší rozdíly byly u klinické skupiny (ve srovnání s normativní skupinou) pozorovány v testech TMT-A ($d = 2,29$), TMT-B ($d = 1,87$). Pokud jde o kognitivní domény, největší rozdíly byly zaznamenány u klinické skupiny v pozornosti ($d = 1,13$) a exekutivních funkcích ($d = 1,17$).

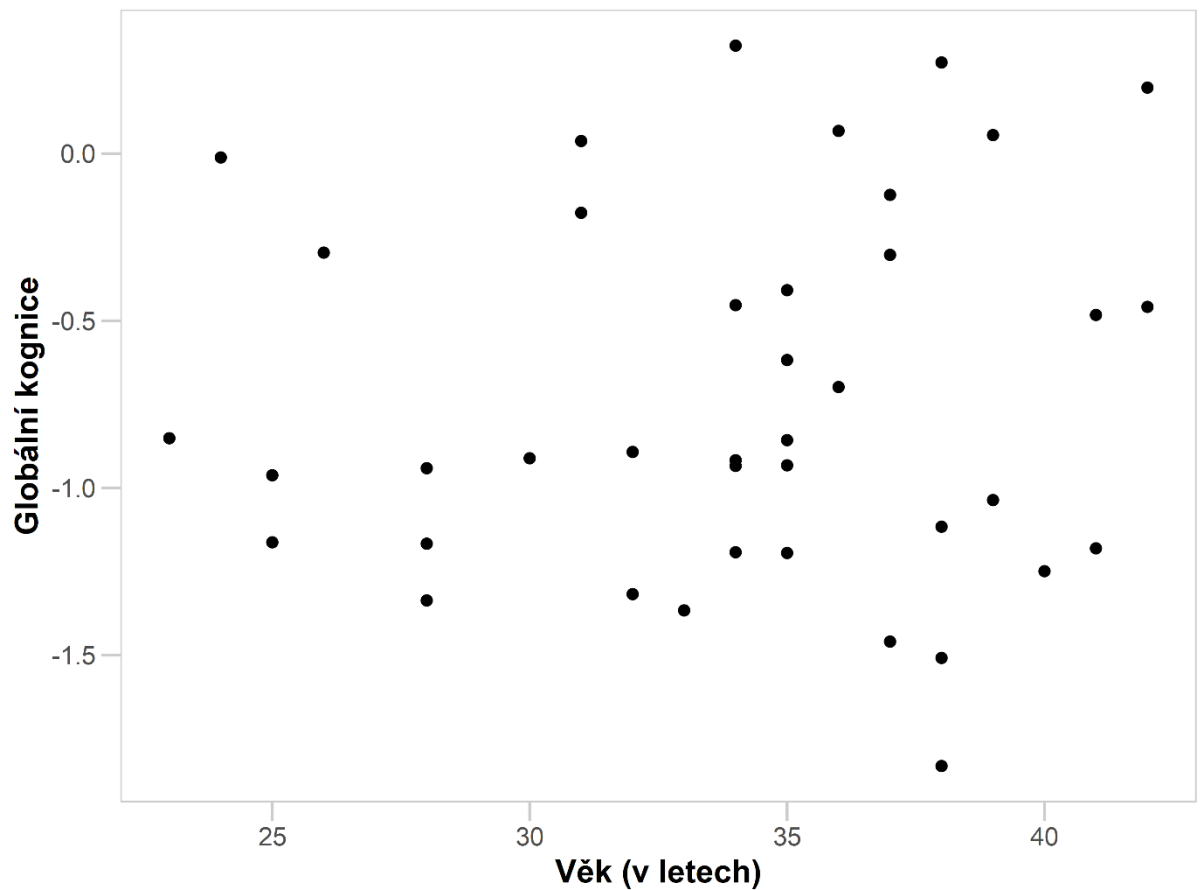
Tab. 8: Srovnání klinické skupiny s normativním (nulovým) průměrem pomocí jednovýběrového t-testu

Proměnné	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>t</i> ₍₃₉₎	<i>p</i>	<i>p</i> _{Holm}	<i>d</i> ₁	<i>d</i> ₂
TMT-A	-2,29	1,98	-7,31	<0,001	<0,001	2,29	1,16
TMT-B	-1,87	1,63	-7,27	<0,001	<0,001	1,87	1,15
AVLT	-0,52	0,96	-3,40	0,001	0,005	0,52	0,54
VFT	-0,46	1,06	-2,76	0,004	0,018	0,46	0,44
ROCF kopie	-0,30	0,83	-2,28	0,014	0,028	0,30	0,36
ROCF po 3 minutách	-0,41	0,88	-2,93	0,003	0,014	0,41	0,46
WAIS Slovník	-0,57	0,63	-5,71	<0,001	<0,001	0,57	0,90
WAIS Symboly	-0,67	0,90	-4,69	<0,001	<0,001	0,67	0,74
WAIS Kostky	-0,33	1,04	-2,04	0,024	0,024	0,33	0,32
WAIS Počty	-0,48	0,56	-5,41	<0,001	<0,001	0,48	0,86
WAIS Opakování čísel	-0,43	0,64	-4,23	<0,001	<0,001	0,43	0,66
Paměť	-0,47	0,57	-5,22	<0,001	<0,001	0,47	0,82
Pozornost	-1,13	0,90	-7,93	<0,001	<0,001	1,13	1,25
Exekutivní funkce	-1,17	0,80	-6,87	<0,001	<0,001	1,17	1,09
Zrakově-prostorové funkce	-0,32	0,75	-2,66	0,006	0,017	0,32	0,42
Řeč	-0,52	0,72	-4,53	<0,001	<0,001	0,52	0,72
Globální kognice	-0,74	0,55	-8,38	<0,001	<0,001	0,74	1,32

Poznámky: klinická skupina ($N = 40$); *M* = aritmetický průměr; *SD* = standardní (směrodatná) odchylka; *t* = testová statistika (Studentovo *t*); *p* = statistická významnost; *p*_{Holm} = statistická významnost po Holmově korekci; *d*₁ = $|M|$, velikost účinku Cohenovo *d*; *d*₂ = $|M|/SD$, velikost účinku Cohenovo *d*; TMT-A = Test cesty A; TMT-B = Test cesty B; AVLT I-V = Paměťový test učení, suma z měření I-V; VFT = Test verbální fluence; RCFT = Reyova-Osterriethova komplexní figura; WAIS = Wechslerova inteligenční škála pro dospělé.

Pro zjištění, zda existuje vztah mezi celkovým kognitivním oslabením a věkem probandů byl použit Pearsonův korelační koeficient. Zjistili jsme, že mezi věkem a globálním kognitivním skórem klinické skupiny neexistoval v podstatě žádný vztah, $r(38) = 0,07$, $p = 0,669$, jak ostatně ukazuje také obrázek 4.

Obr. 4: Vztah mezi věkem a globálním kognitivním skórem u klinické skupiny (N = 40)



Pro detailnější popis úspěšnosti (resp. neúspěšnosti) klinické skupiny v jednotlivých neuropsychologických testech byl vytvořen souhrn procentuálního zobrazení míry úspěšnosti. Tabulka 9 obsahuje kategorizaci kognitivního výkonu pacientů v jednotlivých testech podle z-skóru (pro přehlednost jsme rozdělili a nazvali jednotlivá pásma následovně):

- deficit: $Z \leq -1,5$;
- podprůměr: $-1,5 < Z \leq -1,0$;
- průměr: $-1,0 < Z < 1,0$;
- nadprůměr: $Z \geq 1,0$.

Jak můžeme vidět, víc než polovina pacientů podávala nejhorší výsledky (v pásmu deficitu) v testech TMT-A (65%) a TMT-B (60%). Výkony v pásmu podprůměru byly zaznamenány nejvíce v subtestech WAIS-III Slovník (35%), WAIS-III Symboly-kódování (35%) a WAIS-III Kostky (32,5%). V pásmu průměru se pacientům nejlépe vedlo v subtestech WAIS-III Počty (77,5%), WAIS-III Opakování čísel (75%) a v testu RCFT po 3 minutách (67,5%). Zaznamenáno bylo i několik nadprůměrných výsledků, a to především v testu VFT (10%) a subtestu WAIS-III Kostky (12,5%).

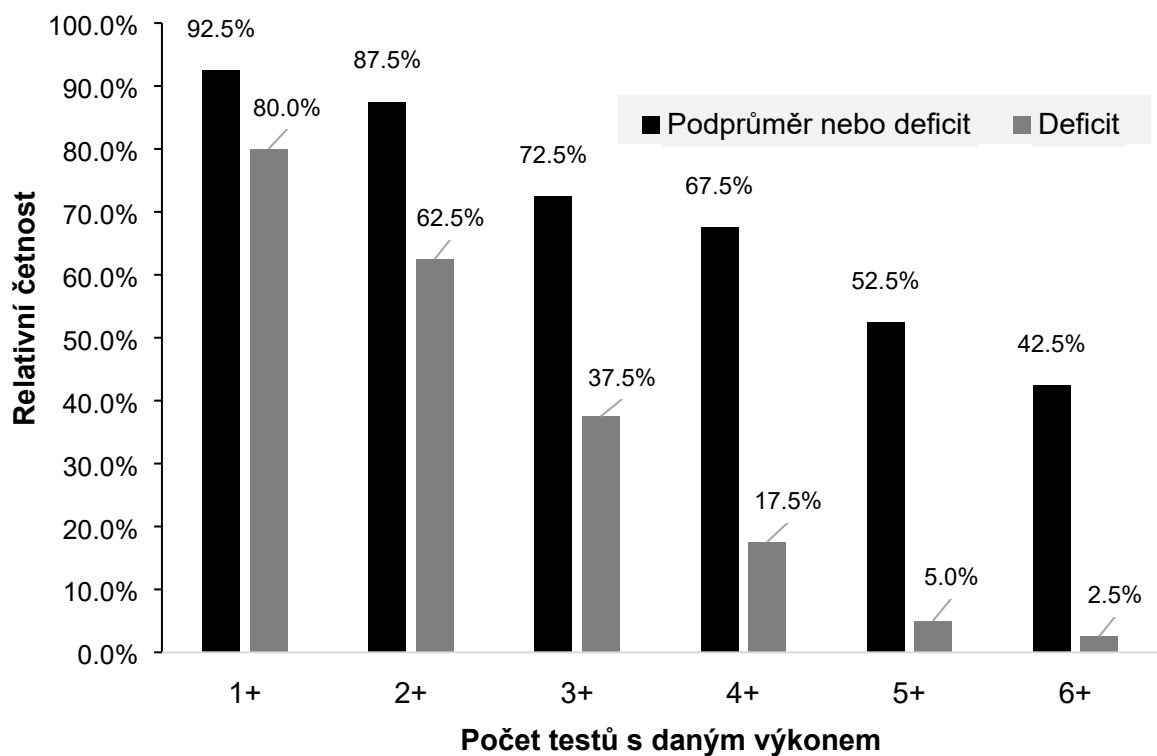
Tab. 9: Četnosti pacientů (klinické skupiny, N = 40) kategorizovaných podle kognitivního výkonu v jednotlivých testech

Kognitivní testy	Deficit		Podprůměr		Deficit nebo podprůměr		Průměr		Nadprůměr	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
TMT-A	26	65,0	5	12,5	31	77,5	9	22,5	0	0,0
TMT-B	24	60,0	5	12,5	29	72,5	10	25,0	1	2,5
AVLT I-V	6	15,0	6	15,0	12	30,0	26	65,0	2	5,0
VFT	7	17,5	9	22,5	16	40,0	20	50,0	4	10,0
RCFT Kopie	2	5,0	12	30,0	14	35,0	26	65,0	0	0,0
RCFT po 3 minutách	5	12,5	8	20,0	13	32,5	27	67,5	0	0,0
WAIS Slovník	1	2,5	14	35,0	15	37,5	25	62,5	0	0,0
WAIS Symboly-kódování	6	15,0	14	35,0	20	50,0	19	47,5	1	2,5
WAIS Kostky	3	7,5	13	32,5	16	40,0	19	47,5	5	12,5
WAIS Počty	1	2,5	7	17,5	8	20,0	31	77,5	1	2,5
WAIS Opakování čísel	1	2,5	9	22,5	10	25,0	30	75,0	0	0,0

Poznámky: N = počet probandů; % = procentuální zastoupení v jednotlivém pásmu; TMT-A = Test cesty A; TMT-B = Test cesty B; AVLT I-V = Paměťový test učení, suma z měření I-V; VFT = Test verbální fluence; RCFT = Reyova-Osterriethova komplexní figura; WAIS = Wechslerova inteligenční škála pro dospělé.

Na závěr uvádíme shrnutí toho, jaký podíl pacientů vykazoval podprůměrný nebo deficitní výkon v alespoň 1, 2, 3, 4, 5 či 6 kognitivních testech. Tento souhrn vidíme na obrázku 5. Kategorizace kognitivního výkonu pacientů v jednotlivých testech podle z-skóru je stejná jako při sestavování výše uvedené Tabulky 9. Testová baterie obsahovala celkem 11 subtestů. Jak vidíme, 37 pacientů (92,5%) se pohybovalo alespoň v jednom testu v pásmu podprůměru nebo deficitu. 29 pacientů (72,5%) se pohybovalo v pásmu podprůměru nebo deficitu alespoň ve třech testech. V alespoň šesti testech se v pásmu podprůměru nebo deficitu 17 pacientů (42,5%).

Obr. 5: Podíl pacientů (kontrolní skupiny, N = 40) podle počtu podprůměrných/deficitních testových výkonů



8. Etické otázky psychologického výzkumu

Během každého výzkumu dřív nebo později vyvstanou otázky týkající se etiky, odpovědnosti a morálky, a to tím spíše, pokud ve výzkumu participují lidé. Pro výzkumnou psychologickou činnost by měla být zajištěna především dostatečná ochrana práv účastníků a výzkumníci by se měli držet obecných etických zásad, jako je úcta k lidem, snaha konat dobro a nekonat zlo (Hartnoll, 2003).

Účastníci našeho výzkumu přicházeli do psychologické ambulance na běžné vyšetření kognitivních funkcí, ke kterému byli doporučeni ošetřujícím lékařem, neurologem. Nebyli tedy zváni na vyšetření cíleně za účelem výzkumu. Jelikož se jedná o fakultní nemocnici, většina pacientů už dopředu ví, že se do chodu nemocnice zapojují studenti nejrůznějších oborů a klinická data jsou často využívána pro vědeckou činnost. Všichni pacienti byli na začátku sezení obeznámeni s cílem výzkumu a byli tázáni, zda souhlasí se zpracováním získaných dat. Všichni účastníci se zapojili dobrovolně, podepsali informovaný souhlas a byli informováni o možnosti odstoupení, ochraně osobních údajů a anonymitě. Během anamnézy a samotného vyšetření byla zachována empatická neutralita a snaha o co nejvyšší důvěryhodnost výzkumníka. Pozitivně hodnotím přístup vyšetřovaných osob, které projevovaly ochotu spolupracovat a vkládaly důvěru zatím „jen do studenta“. Vyhodnocení všech testových metod bylo průběžně konzultováno a kontrolováno klinickou psycholožkou, aby byly zaručeny správné výsledky především pro pacienty a pracovníky nemocnice (a konečně pro potřeby výzkumu). Pacientům, pro které byla délka vyšetření náročná, bylo umožněno přijít na druhou návštěvu. Během vyšetření nebyl nikdo vystaven riziku a nedošlo ani k poškození, újmě zúčastněných. Probandi nebyli motivováni finančně, ani žádnou jinou odměnou. Pacienti měli především osobní motivaci pro zjištění aktuální úrovně svých kognitivních funkcí a mnoho z nich vyjádřilo podporu zkoumání dané oblasti z důvodu vlastní diagnózy. Při výzkumu nedošlo ke střetu zájmů.

9. Diskuze

Kognitivním poruchám u roztroušené sklerózy dříve nebyla věnována velká pozornost. Dnes již ale víme, že se v různé míře objevují zhruba u poloviny pacientů (Langdon, 2011). Onemocnění postihuje zejména generaci mladých dospělých. Kognitivní poruchy tak mají dopad především na běžný život a nezávislost mladého člověka. V souvislosti s důležitostí zachování kognice je kladen důraz především na včasnou detekci, neuropsychologickou diagnostiku a následnou rehabilitaci oslabených funkcí. Výzkumným záměrem předkládané práce bylo popsat profil kognitivních funkcí u pacientů s roztroušenou sklerózou (a to v doménách: paměť, pozornost, exekutivní funkce, zrakově-prostorové schopnosti a řeč) v porovnání s kontrolní skupinou zdravých jedinců. Dále jsme se snažili zjistit, které domény jsou oslabeny nejčastěji a nejvýrazněji a nakonec jsme ověřovali vztah mezi celkovým kognitivním oslabením a věkem probandů klinické skupiny.

Pro porovnání klinické a kontrolní skupiny v jednotlivých kognitivních testech a kognitivních doménách jsme použili párové t-testy. Jak jsme předpokládali, výsledky potvrdily signifikantní rozdíly mezi skupinami ve všech pěti testovaných doménách, a to poměrně výrazné (velikost účinku se u všech domén pohybovala nad hodnotou $d = 1,00$). Nejvýraznější rozdíly mezi klinickou a kontrolní skupinou jsme zaznamenali v doménách pozornosti ($d = 1,32$) a exekutivních funkcí ($d = 1,25$). Pozornost jako nejvíce oslabenou doménu dokládají Masopust (2018) a Dufek (2009). Podle Lezak et al. (2012) je pro pacienty s RS příznačná částečně snížená kapacita pozornosti pro sluchové verbální podněty, což lze pozorovat u naší klinické skupiny, která dosáhla v subtestu WAIS-III Opakování čísel $-0,43$ SD. Audoin et al. (2005) uvádí, že pozornost je jednou z nejčastěji postižených domén, a to již v nejčasnějších stádiích onemocnění. Poruchy pozornosti jsou pozorovány až u 12-25% pacientů s RS (Huijbregts et al., 2004). Závažnost oslabení exekutivních funkcí se napříč výzkumy liší. Výsledky, které předkládají Drew et al. (2008) uvádí postižení exekutivních funkcí asi u 17% pacientů s RS. Masopust (2018) oproti tomu uvádí, že u třetiny pacientů jsou exekutivní funkce postiženy středně závažně a u druhé třetiny se objevuje postižení významné. Simioni et al. (2007) dokládají, že pacienti s RS dosahují v testech zaměřených na exekutivní funkce horších výsledků než kontrolní skupina i v případech, kdy je vyloučen vliv jejich motorického postižení. Za zmínku stojí zjištění některých autorů (Arnett et al., 2001; Denney et al., 2004; Parmenter et al., 2007),

kterí upozorňují na možné negativní ovlivnění výsledků testů exekutivních funkcí depresí. Tuto skutečnost zde ovšem nejsme schopni nijak podložit, neboť toto šetření se nezabývalo zjišťováním deprese. Domníváme se, že při případném dalším šetření by bylo vhodné tento aspekt zahrnout.

Celkové z-skóry kognitivních domén u klinické skupiny nedosáhly ani v jednom případě pásma deficitu ($Z \leq -1,5$), ovšem pozornost a exekutivní funkce se již pohybovaly v pásmu podprůměru ($-1,5 < Z \leq -1,0$). Klinická skupina dosáhla v doméně řeči $-0,52$ SD. Lezak (1995) uvádí, že řečové schopnosti bývají u pacientů s RS celkově dlouho zachovány. Preiss et al. (2012) dále uvádí, že onemocnění postihující frontální oblast mozku a mající difuzní charakter (tedy např. RS), mají vliv na verbální plynulost. S ohledem na fakt, že exekutivní funkce byly u naší klinické skupiny jedny z nejvíce postižených, se domníváme, že tato okolnost mohla přispět ke slabšímu výkonu v doméně řeči. Mnohem více oslabenou lexikální paměť (oproti našemu výzkumu), měřenou testem verbální fluence, pozorovali ve svém výzkumu Štecková et al. (2016). Fatické funkce je důležité sledovat také při rozhovoru a z pozorování (Svoboda et al., 2013). Co se týče domény paměti, dosáhla klinická skupina $-0,47$ SD, výsledky se tedy pohybovaly v pásmu průměru. Blahová Dušánková (2012b) uvádí, že pacienti s RS často kódují a uchovávají informace, ovšem zhoršení nastává u volné výbavnosti bez pomocného podnětu. Je možné, že takovéto potíže mohlo mít 12 pacientů v AVLT I-V a 10 pacientů při WAIS-III Opakování čísel, ti zde totiž skórovali v pásmu deficitu či podprůměru. Jako možná příčina poruch paměti se považuje také rychlost zpracování informací (Guimarães, Sá, 2012), tento vztah by bylo zajímavé ověřit například testem PASAT či v rámci jedné z doporučených testových baterií pro RS. Podle některých autorů (DeLucca et al., 2004; Moccia et al., 2015) je zpomalení rychlosti zpracování informací nejcharakterističtějším znakem kognitivní dysfunkce u RS a postihují zejména pacienty s nově diagnostikovanou RRRS. Oslabení této oblasti pak má negativní vliv na zvládání náročnějších situací a dokončování úkolů. Nejmenší (i když signifikantní) rozdíl mezi klinickou a kontrolní skupinou jsme zjistili v doméně zrakově-prostorových funkcí ($-0,32$ SD). Zkoumání zrakově-prostorových schopností u RS zatím nebylo věnováno dostatek pozornosti (Bagert et al., 2002), nicméně se ukazuje (Bruce et al., 2007; Schulz et al., 2006), že oslabení zrakově-prostorových schopností se stupňuje v závislosti na trvání nemoci a stupněm EDSS. Naše klinická skupina sestávala z poměrně nově diagnostikovaných pacientů, tato zjištění zde tedy nejsme schopni porovnávat.

Z-skór globální kognice klinické skupiny se blížil spodnímu průměru (-0,74 SD). Pokud srovnáváme rozdíl celkové kognice mezi klinickou a kontrolní skupinou, kdy $d = 1,56$, musíme uznat, že rozdíl je zde opravdu statisticky velice významný. Přijetím námi stanovených hypotéz H1-H5 poukazuje naše práce na fakt, že kognitivní oslabení se u pacientů s RS objevuje již v raných fázích onemocnění, podobně jako uvádějí Langdon (2011), Moccia et al. (2015), Olivares et al. (2005) či Potages et al. (2008). Většina studií charakterizuje ranou fázi MS jako rozmezí několika týdnů až 68 měsíců od propuknutí CIS (Achiron, Barak, 2006). Vzhledem k tomu, že kognitivní poruchy jsou spojovány s výrazným snížením kvality života, naše výsledky také vyzdvihují důležitost úsilí o integraci kognitivní rehabilitace již v raných fázích RS. Výzkumy zabývající se kognitivními poruchami u RS často v této souvislosti pracují s hypotézami o atrofii šedé hmoty mozkové či talamu, měřené za pomoci zobrazovacích metod. Takováto šetření ovšem vyžadují účast odborných pracovníků z oblasti neurologie a radiologie. S využitím dat z této oblasti jsme tedy v našem výzkumu nijak nepočítali.

Co se týče zhodnocení výkonů jednotlivých testů, resp. subtestů, největší rozdíly byly zaznamenány u klinické skupiny (ve srovnání s kontrolní skupinou) v testech RCFT Kopie ($d = 1,24$), TMT-B ($d = 1,18$), TMT-A ($d = 1,14$) a WAIS Slovník ($d = 1,01$). Nejzávažnější poškození u klinické skupiny jsme zjistili v testech TMT-A (-2,29 SD) a TMT-B (-1,87 SD), podobně jako uvádí v nedávno zveřejněném výzkumu Štěčková et al. (2016). Ukázalo se, že v těchto testech také selhávalo nejvíce pacientů. V pásmu deficitu ($Z \leq -1,5$) se v testu TMT-A pohybovalo 65% a v testu TMT-B 60% pacientů, což poukazuje na oslabení pozornosti a exekutivních funkcí, které se v našem výzkumu ukázaly jako nejvíce zasažené. Průměrné z-skóry ostatních testů klinické skupiny se pak pohybovaly v pásmu průměru ($-1,0 < Z < 1,0$), i když v záporných hodnotách, a to v rozpětí -0,30 SD až -0,67 SD. Jediný test, ve kterém jsme nezaznamenali statisticky významný rozdíl ve výsledcích mezi klinickou a kontrolní skupinou, byl subtest WAIS-III Kostky ($d = 0,08$). V tomto testu dokonce někteří pacienti (12,5%) skórovali nadprůměrně. Jako možné vysvětlení považujeme již zmíněná zjištění, že zrakově-prostorové funkce se zhoršují s délkou trvání onemocnění (Bruce et al., 2007; Schulz et al., 2006). Zajímavé je, že v testu RCFT Kopie, kterým jsme taktéž měřili zrakově-prostorové funkce, byl oproti tomu zaznamenán největší rozdíl mezi skupinami ($d = 1,24$). Tento rozdíl si vysvětlujeme faktem, že zdraví dospělí jedinci obvykle namalují RCFT Kopii bez nebo jen s úplně minimálními chybami (Preiss et al., 2012), čímž získají výrazně vyšší hrubý skór. Oproti

tomu mnohem nižší hrubý skór získají pacienti, kteří chybují a stále se přitom pohybují v pásmu průměrného výkonu. Důležité je říci, že i když byl rozdíl mezi skupinami v testu RCFT Kopie statisticky významný, průměrný výkon klinické skupiny nebyl nikterak podprůměrný (-0,30 SD).

Za praktické považujeme shrnutí, které nás informuje o tom, jak velký podíl pacientů vykazoval podprůměrný nebo deficitní výkon v alespoň 1, 2, 3, 4, 5 či 6 kognitivních testech. Například alespoň v jednom testu se v pásmu podprůměru nebo deficitu pohybovalo 92,5% pacientů a 72,5% se pohybovalo v pásmu podprůměru nebo deficitu alespoň ve třech testech. Obdobně uvádí výkony pacientů s ranou formou RS Štecková et al. (2016), kdy alespoň v jednom testu skórovalo podprůměrně 94% a nejméně ve třech testech 82% pacientů. Nutno ovšem podotknout, že naše testová baterie čítala 11 subtestů, kdežto baterie Šteckové et al. (2016) obsahovala 20 subtestů.

Na závěr jsme zjišťovali, zda větší kognitivní oslabení u RS koresponduje s vyšším věkem pacientů, respektive jsme ověřovali, zda existuje vztah mezi celkovým kognitivním deficitem a věkem klinické skupiny. Naše výsledky potvrzují, že mezi věkem a celkovým kognitivním skórem klinické skupiny neexistoval v podstatě žádný vztah, stejně jako dokládá například Hoffmann, Tittgemeyer a von Cramon (2007). Tento trend lze sledovat také ve výzkumech, které dokládají, že stupeň závažnosti kognitivního postižení významně nesouvisí s délkou onemocnění (Blahová Dušánková, 2012a; Feillet et al., 2007), neboť z výsledků neuropsychologických diagnostických metod jde vidět, že i pacienti s déletrvající RS (a s vyšším věkovým průměrem) mnohdy dosahují lepších výsledků, než pacienti s kratší dobou trvání nemoci (a nižším věkovým průměrem). Toto lze dobře pozorovat v přehledné tabulce Šteckové et al. (2016, 10).

V úvodu praktické části naší práce jsme se již z části zabývali komplikacemi, které vyvstaly v průběhu sběru dat. Byla to především časová náročnost, se kterou se pojí problematika použití diagnostických metod a z našeho pohledu také dostupnost klinického vyšetření. V teoretické části práce jsme uvedli tři testové baterie doporučené k testování kognitivních funkcí u RS, byly to BRB-N, MACFIMS a BICAMS. Baterii BRB-N ve svých výzkumech využili například Achiron a Barak (2003) nebo Potagas et al. (2007). Ovšem Dostálová et al. (2016) poukazují na to, že baterie MACFIMS ani BICAMS se ve studiích po roce 2010 moc nevyužívají, a to ani u nás, ani v zahraničí. Autoři studií si sestavují své vlastní testové baterie, určené ke konkrétním výzkumům a mnohdy využijí

pouze jednotlivé testy z uvedených baterií (Feuillet et al., 2007; Olivares et al., 2005). Používání odlišných testových baterií pak znesnadňuje porovnávání výsledků. Další stránkou je také dostupnost diagnostických metod na pracovištích. Psychologové jsou mnohdy nuceni vytvářet si vlastní baterie z metod, které v danou chvíli mají k dispozici. Podle dostupných zdrojů lze tedy říci, že k testování kognitivních funkcí u RS zatím není ucelený přístup. Pokud se jedná o dostupnost klinického vyšetření, zde se pacienti FNO často dostávají do situace, kdy musí na termín (vyjma akutních případů, které jsou samozřejmě upřednostňovány) čekat někdy i tři měsíce nebo se objednat do jiného zařízení, protože pro celé neurologické oddělení je k dispozici pouze jeden psycholog. Tyto zmíněné skutečnosti se odrážely i v našem výzkumu a vnímáme je jako hlavní nedostatky, které jsme nemohli eliminovat.

V únoru 2019 bylo otevřeno rozšířené Centrum pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění Neurologické kliniky FNO a plámem je zajistit psychologa jen pro toto konkrétní oddělení (Lečo, 2019). Domníváme se, že toto by mohla být velká pomoc, která by přispěla jak ke zkrácení délky čekání, tak například ke zkrácení samotného vyšetření kognitivních funkcí za předpokladu, že by zde psycholog měl k dispozici některou z baterií určenou přímo pro RS. Neurologická klinika Fakultní nemocnice Plzeň například využívá časově přijatelnou baterii RBAN-S, jejíž výhodou je, že existuje v několika formách, což je přínosné při retestování po kognitivním tréninku (Dostálová et al., 2016). Sběr dat pro potenciální výzkumy by pak nemusel být tak časově náročný ani pro pracovníky, ani pro samotné pacienty. Domníváme se, že by se tak zamezilo předčasnému ukončení vyšetření nebo rozdělování do dvou návštěv.

Chtěli bychom upozornit na to, že výsledky našeho výzkumu nelze zobecnit na celou populaci pacientů s RS, neboť jsme použili metodu příležitostného výběru souboru. Získané výsledky ovšem mohou být použity jako orientační právě pro neurologické oddělení FNO a mohou být chápány jako podklady pro následnou kognitivní rehabilitaci. Jak už bylo několikrát zmíněno, kognitivní poruchy mají vliv především na běžný režim mladého člověka. I když jsou výsledky kognitivního tréninku stále rozporuplné (Solari et al., 2004), v poslední době mnoho výzkumů dokládá vliv především počítačového tréninku na jednotlivé kognitivní domény (Fink et al., 2010; Mattioli et al., 2010), a to především v oblasti exekutivních funkcí a pozornosti. Vzhledem k výsledkům naší práce se domníváme, že by bylo vhodné se u časně diagnostikovaných

pacientů s RS v rámci tvorby cvičení v programu NEUROP 3 zaměřit na trénink právě těchto dvou oblastí.

Cílem naší práce bylo popsat profil kognitivních funkcí u pacientů s roztroušenou sklerózou (a to v doménách: paměť, pozornost, exekutivní funkce, zrakově-prostorové schopnosti a řeč) v porovnání s kontrolní skupinou zdravých jedinců. Tento cíl byl z našeho pohledu splněn. Zajímavé by bylo otestovat tuto skupiny za několik let a porovnat výsledky nebo nasbírat dostatečný počet dat jiných skupin s různou délkou trvání onemocnění či jinou formou RS. Domníváme se ovšem, že tento sběr dat by musel být cílený, jelikož mnoho pacientů nemá zájem o opětovné testování a na kontroly se často nedostaví (také z tohoto důvodu jsme pro náš výzkum použili kontrolní skupinu zdravých jedinců). Spíše vnímáme zájem pacientů o zařazení do terapie a aktivitu v různých podpůrných organizacích, kde se mohou aktivně začlenit a učit se s nemocí fungovat v běžném životě. Přínosné by určitě bylo sledovat vliv kognitivního tréninku na danou skupinu pacientů.

10. Závěr

Na základě využitých psychodiagnostických metod byla získána data, jejichž zpracováním a statistickou analýzou jsme došli k následujícím závěrům:

- byl zjištěn statisticky významný rozdíl v kognitivních doménách paměť, pozornost, exekutivní funkce, zrakově-prostorové schopnosti a řeč u klinické skupiny pacientů s RS v porovnání s kontrolní skupinou zdravých jedinců;
- mezi věkem a globálním kognitivním skórem klinické skupiny neexistoval v podstatě žádný vztah, $r(38) = 0,07$, $p = 0,669$;
- většina rozdílů mezi skupinami byla statisticky významná, pozorované rozdíly byly poměrně výrazné (velikost účinku se pohybovala okolo $d = 1,00$). Jedinou výjimkou byl test WAIS Kostky s hodnotou $d = 0,08$;
- největší rozdíly byly zaznamenány u klinické skupiny (ve srovnání s kontrolní skupinou) v testech RCFT Kopie ($d = 1,24$), TMT-B ($d = 1,18$), TMT-A ($d = 1,14$) a WAIS Slovník ($d = 1,01$);
- největší rozdíly byly zaznamenány u klinické skupiny (ve srovnání s kontrolní skupinou) v doménách pozornosti ($d = 1,32$) a exekutivních funkcích ($d = 1,25$);
- více než polovina pacientů podávala nejhorší výsledky (v pásmu deficitu; $Z \leq -1,5$) v testech TMT-A (65%) a TMT-B (60%);
- zaznamenáno bylo i několik nadprůměrných výsledků ($Z \geq 1,0$), a to především v testu VFT (10%) a subtestu WAIS-III Kostky (12,5%);
- 37 pacientů (92,5%) se pohybovalo alespoň v jednom testu v pásmu podprůměru ($-1,5 < Z \leq -1,0$) nebo deficitu ($Z \leq -1,5$). 29 pacientů (72,5%) se pohybovalo v pásmu podprůměru nebo deficitu alespoň ve třech testech. V alespoň šesti testech se v pásmu podprůměru nebo deficitu 17 pacientů (42,5%).

Souhrn

Roztroušená skleróza mozkomíšni je v současné době stále nevléčitelné chronické autoimunitní onemocnění CNS, jež se vyznačuje zánětlivou demyelinizací a ztrátou axonů (Havrdová, 2005). Prevalence RS v ČR se v současnosti odhaduje až na 170 případů na 100 000 obyvatel za rok. Začátky onemocnění se nejčastěji objevují mezi 20. a 40. rokem života, přičemž ženy jsou postihnuty až dvakrát častěji než muži a poslední data uvádějí nepoměr dokonce 2,7 až 3,7:1 (Vaněčková, Seidl, 2018). Jako hlavní faktory hrající roli v patogenezi onemocnění jsou uváděny genetické dispozice a environmentální faktory (především virové infekce či chronický nedostatek vitamínu D₃) (Havrdová, 2009). V současné době rozlišujeme 4 hlavní formy RS: relaps-reminetní, sekundárně chronicko-progresivní, primárně progresivní a relabující-progredující formu (Vališ, Pavelek, 2018). Vlastní klinický obraz nemoci se odvíjí od lokalizace ložisek zánětu, které jsou rozesety po CNS. Mezi nejčastější příznaky onemocnění řadíme zánět očního nervu, senzitivní poruchy, motorické poruchy či únavu (Ambler, 2011). RS je také spojována s neurobehaviorálními změnami a poruchami emocí. Podle Feinsteina (2011) se za nejčastější neuropsychiatrický symptom RS považuje deprese (s celoživotní prevalencí 50%, což je v porovnání s běžnou populací třikrát více). Dále se uvádí dvakrát častější výskyt bipolárně afektivní poruchy (Feinstein, 2007) či častý výskyt úzkostných poruch (36%; Galeazzi et al., 2005). Z výsledků neuropsychologického testování za poslední dvě dekády vyplývá, že zhruba u poloviny pacientů s RS dochází v různém rozsahu ke zhoršení kognitivních funkcí (Langdon, 2011). Právě tomuto tématu se věnovala naše diplomová práce.

Kognitivní poruchy nejsou nijak vázány na přítomnost fyzické poruchy a mohou se vyskytovat kdykoli v průběhu nemoci (Langdon, 2011), přičemž se uvádí, že se kognitivní oslabení často objevuje již v raných fázích onemocnění (Moccia et al., 2015; Olivares et al., 2005; Potages et al., 2008). Fokální kognitivní deficit je u RS častější než deficit generalizovaný (Blahová Dušánková, 2017). Kognitivní poruchy se často zkoumají pomocí zobrazovacích metod. Zjistila se například pozitivní korelace kognitivních poruch s abnormalitami na MR jako je atrofie a celkový objem postižené bílé hmoty mozkové (Benedict, Zivadinov, 2011), dále byla nalezena souvislost mezi lokalizací demyelinizačních ložisek ve frontálním laloku a postižením exekutivních funkcí či mezi postižením corpus callosum a sníženou rychlostí zpracování informací (Masopust, 2018).

Napříč literaturou se uvádí různá závažnost a frekvence postižení kognitivních domén. K nejčastěji zasaženým doménám patří pozornost (Benedict, Zivadinov, 2011; Masopust, 2018), rychlost zpracování informací (DeLuca et al., 2004), paměť (především verbální i neverbální pracovní paměť; Blahová Dušánková, 2012b) či dlouhodobá paměť (Benedict, Zivadinov, 2011). Exekutivní funkce jsou podle některých autorů postiženy méně často (Drew et al., 2008), podle některých je závažně postižena až třetina pacientů (Masopust, 2018). Postižení exekutivních funkcí nicméně hraje v životě pacienta významnou roli, neboť se může projevovat jako ulpívání, neschopnost reagovat na rychlou změnu plánu či narušuje schopnost řešení problémů a může tak mít vliv například na práceschopnost mladého dospělého (Benedict, Zivadinov, 2011; Vachová et al., 2008). Jako nejméně zasažené oblasti se zdají být zrakově-prostorové schopnosti a fatické funkce.

Závažnost kognitivního postižení u RS spočívá především v narušení běžného života mladého člověka. Kognitivní dysfunkce bývá u pacientů s RS častějším důvodem ztráty zaměstnání než fyzické postižení. Při střední až středně těžké formě kognitivního postižení se můžou objevit sociální obtíže, potřeba osobní asistence a dopad na rodinné vztahy. S cílem o co nejdříve zachování kognice je kladen důraz především na včasnou detekci, neuropsychologickou diagnostiku a následnou rehabilitaci oslabených funkcí (Dufek, 2009). V současné době se ve spojení s kognitivními poruchami věnuje mnoho pozornosti nefarmakologickému přístupu léčby, především kognitivnímu tréninku (Chmelařová, 2014) a také otázce možných ochranných faktorů kognitivního deficitu u RS, která je založena především na teorii mozkové a kognitivní rezervy (Stern, 2002; Stern, 2009). Pro vyšetření kognitivních funkcí u RS byly navrženy testové baterie BRB-N, MACFIMS a BICAMS (Blahová Dušánková, 2017). Ovšem Dostálová et al. (2016) poukazují na to, že baterie MACFIMS ani BICAMS se ve studiích po roce 2010 moc nevyužívají, a to ani u nás, ani v zahraničí. V běžné praxi se pak využívá mnoho z klasických metod, které shrnuje například Javůrková (2006).

Výzkum předkládané diplomové práce měl za cíl posouzení jednotlivých kognitivních domén (paměť, pozornost, exekutivní funkce, zrakově-prostorové schopnosti a řeč) u pacientů s RS v porovnání s kontrolní skupinou zdravých jedinců. Naše klinická skupina sestávala z pacientů neurologického oddělení FNO, kterým byla diagnostikována forma RRRS. Do výzkumu bylo nakonec zařazeno 40 pacientů ve věkovém rozmezí 23-42 let, kteří se dostavili na vyšetření v rozmezí 10-18 měsíců od stanovení diagnózy. Soubor byl vybrán metodou příležitostného výběru na základě dostupnosti. Pro výzkum byla

zajištěna kontrolní skupina zdravých jedinců se stejným rozložením pohlaví, věku a vzdělání jako skupina experimentální. Výzkumný soubor tedy tvořily dvě skupiny: klinická (N = 40) a kontrolní (N = 40). Skupiny sestávaly z 33 žen a 7 mužů s průměrným věkem 34,00 let a směrodatnou odchylkou (SD) 5,09 let. Všichni účastníci výzkumu poskytli podepsaný informovaný souhlas a byli poučeni o anonymitě a možnosti odstoupení (etické aspekty našeho výzkumu popisuje samostatná kapitola). Pro náš výzkum jsme použili neuropsychologické testové metody dostupné na daném pracovišti. Baterie se skládala z následujících testů: Wechslerův test inteligence pro dospělé (WAIS–III; vybrané subtesty: Slovník, Symboly-kódování, Kostky, Počty, Opakování čísel); Paměťový test učení (AVLT), Reyova-Osterriethova komplexní figura (RCFT), Test cesty (TMT-A, TMT-B), Test verbální fluence (VFT). K jednotlivým kognitivním doménám byly přiřazeny testy, resp. subtesty, kterými jsme testovali dané oblasti. Domény paměť a pozornost byly testovány třemi testy, resp. subtesty, domény exekutivní funkce, zrakově-prostorové schopnosti a řeč byly testovány dvěma testy, resp. subtesty. Na základě stanovených cílů a prozkoumané literatury jsme stanovili 5 hypotéz, které jsme později ověřovali vhodnými statistickými metodami v rámci kvantitativního přístupu. Vzhledem k tomu, že byla každá osoba z klinické skupiny spárována s osobou z kontrolní skupiny stejného pohlaví, věku a úrovně vzdělání, bylo možné obě skupiny porovnat pomocí párových *t*-testů pro dosažení vyšší statistické síly ve srovnání s nezávislými *t*-testy. Dále jsme srovnali průměrné skóre klinické skupiny s normativním (nulovým) průměrem pomocí jednovýběrových *t*-testů. Pro detailnější popis kognitivních domén jsme dále sestavili procentuální zobrazení míry úspěšnosti, resp. neúspěšnosti klinické skupiny v jednotlivých testech, shrnuli jsme podíly pacientů, kteří vykazovali podprůměrný nebo deficitní výkon alespoň v 1, 2, 3, 4, 5, či 6 testech a pro výpočet vztahu mezi celkovou kognicí a věkem klinické skupiny jsme použili Pearsonův korelační koeficient.

Na základě výsledků statistické analýzy jsme přijali stanovené hypotézy H1-H5, tedy byl zjištěn statisticky významný rozdíl v kognitivních doménách paměť, pozornost, exekutivní funkce, zrakově-prostorové schopnosti a řeč u klinické skupiny pacientů s RS v porovnání s kontrolní skupinou zdravých jedinců. Největší rozdíly byly zaznamenány u klinické skupiny (ve srovnání s kontrolní skupinou) v kognitivních doménách pozornost ($d = 1,32$) a exekutivní funkce ($d = 1,25$) a co se týče jednotlivých testů, největší rozdíly byly zaznamenány u klinické skupiny (ve srovnání s kontrolní skupinou) v testech RCFT Kopie ($d = 1,24$), TMT-B ($d = 1,18$), TMT-A ($d = 1,14$) a WAIS Slovník ($d = 1,01$). Dále

jsme zjistili, že mezi věkem a globálním kognitivním skórem klinické skupiny neexistoval v podstatě žádný vztah, $r(38) = 0,07$, $p = 0,669$. Pacienti si nejhůře vedli v testech TMT-A a TMT-B, kdy v pásmu deficitu skórovala více než polovina z nich. Zaznamenáno bylo i několik nadprůměrných výkonů ($Z \geq 1,0$) pacientů, a to v testech VFT (10%) a subtestu WAIS-III Kostky (12,5%).

Výsledky naší práce poukazují na fakt, že kognitivní oslabení nacházíme u pacientů s RS i v raných fázích onemocnění podobně jako Langdon (2011), Moccia et al. (2015), Olivares et al. (2005) či Potages et al. (2008) a vzhledem k tomu, že se tyto poruchy promítají do kvality života mladého člověka, vyzdvihují výsledky důležitost úsilí o integraci kognitivní rehabilitace právě již od raných fází nemoci.

Seznam použitých zdrojů

- AD Centrum. (2019). *Psychodiagnostické metody (do 90 minut)*. Získáno z http://www.nudz.cz/adcentrum/psychodiagnosticke_metody.html
- Achiron, A. (2004). Predicting the course of relapsing-remitting MS using longitudinal disability curves, *Journal of Neurology*, 251, 65-68. doi: 1. 10.1007/s00415-004-1510-0
- Achiron, A., & Barak, Y. (2003). Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74, 443-446. 10.1136/jnnp.74.4.443
- Achiron, A., & Barak, Y. (2006). Cognitive changes in early MS: a call for common framework. *Journal of the Neurological Sciences*, 245, 47-55. doi: 10.1016/j.jns.2005.05.019
- Al-Omaishi, J., Bashir, R., & Gendelman, H. E. (1999). The cellular immunology of multiple sclerosis. *Journal of Leukocyte Biology*, 65, 444-452. doi: 10.1002/jlb.65.4.444
- Ambler, Z. (2011). *Základy neurologie: Učebnice pro lékařské fakulty (7. vyd.)*. Praha: Galén.
- Arnett, P. A., Higginson, C. I., & Randolph, J. J. (2001). Depression in multiple sclerosis: relationship to planning ability. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 665-674. Získáno 23. září 2018 z <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-the-international-neuropsychological-society/>
- Ascherio, A., & Munger, K. L. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Annals of Neurology*, 61, 504-513. doi: 10.1002/ana.21141
- Audoin, B., Au Duong, M. V., Ranjeva, J. P., Ibarrola, D., Malikova, I., Confort-Gouny, S., ... Cozzone, P. J. (2005). Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis, *Human Brain Mapping*, 24, 216-228.
- Bagert, B., Camplair, P., & Bourdette, D. (2002). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: natural history, pathophysiology and management. *CNS Drugs*, 16, 445-455. doi: 0.2165/00023210-200216070-00002
- Batista, S., Zivadinov, R., Hoogs, M., Bergsland, N., Heininen-Brown, M., Dwyer, ... Benedict, R. H. (2012). Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 259, 139-146. doi: 10.1007/s00415-011-6147-1

- Beatty, W. W., & Monson, N. (1991). Metamemory in Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *13*, 309-327.
- Benedict, R. H. B., Carone, D. A., & Bakshi, R. (2004). Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances and personality disorder in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimaging*, *14*, 36S-45S. doi: 10.1177/1051228404266267
- Benedict, R. H. B., Fishman, I., McClellan, M. M., Bakshi, R., & Weinstockguttman, B. (2003). Validity of the beck depression inventory-fast screen in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *9*, 393–396. doi: 10.1191/1352458503ms902oa
- Benedict, R. H., Morrow, S., Rodgers, J., Hojnacki, D., Bucello, M. A., Zivadinov, R., & Weinstock-Guttman, B. (2014). Characterizing cognitive function during relapse in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *20*, 1745-1752. doi: 10.1177/1352458514533229
- Benedict, R. H., & Zivadinov, R. (2011). Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, *7*, 332-342. doi: 10.1038/nrneurol.2011.61
- Benešová, Y. (2013). *Roztroušená skleróza* (2. vyd.). Získáno 19. srpna 2018 z <https://is.muni.cz/elportal/?id=1113493>
- Beránková, D., Ressler, P., Krulová, P., Jaremová, V., Bar, M., & Zákopčanová-Srovnalová, H. (nedat.). *Současné možnosti neuropsychologické diagnostiky mírné kognitivní poruchy*. Nепublikovaný rukopis.
- Blahova Dusankova, J., Kalincik, T., Havrdova, E., & Benedict, R. H. B. (2012). Cross Cultural Validation of The Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) and The Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *The Clinical Neuropsychologist*, *26*, 1186-1200. doi: 10.1080/13854046.2012.725101
- Blahová Dušánková, J. (2012a). Neuropsychiatrické obtíže u roztroušené sklerózy. *Postgraduální medicína*, *14*, 934-938. Získáno 22. září 2018 z <https://zdravi.euro.cz/archiv/postgradualni-medicina/>
- Blahová Dušánková, J. (2012b). Neuropsychiatrické a kognitivní poruchy a psychoterapie u roztroušené sklerózy. *Neurologie pro praxi*, *13*, 27-30.
- Blahová Dušánková, J. (2017). Roztroušená skleróza. In P. Kulišťák (Ed), *Klinická neuropsychologie v praxi* (349-357). Praha: Karolinum.
- Bobholz, J. A., & Rao, S. M. (2003). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current Opinion in Neurology*, *16*, 283-288. doi: 10.1097/01.wco.0000073928.19076.84

- Bonnet, M. C., Deloire, M. S. A., Salort, E., Dousset, V., Petry, K. G., Brochet, B., & Aquisep Study Group. (2006). Evidence of cognitive compensation as associated with educational level in early relapsing–remitting multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, *251*, 23–28. doi: 10.1016/j.jns.2006.08.002
- Booth, A. J., Rodgers, J. D., Schwartz, C. E., Quaranto, B. R., Weinstock-Guttman, B., Zivadinov, R., & Benedict, R. H. (2013). Active cognitive reserve influences the regional atrophy to cognition link in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *19*, 1128–1133. doi: 10.1017/S1355617713001082
- Briken, S., Gold, S. M., Patra, S., Vettorazzi, E., Harbs, D., Tallner, A., ... Heesen, C. (2014). Effect of exercise on fitness and condition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial. *Multiple Sclerosis Journal*, *20*, 382-390.
- Bruce, J. M., Bruce, A. S., & Arnett, P. A. (2007). Mild visual acuity disturbances are associated with performance on tests of complex visual attention in MS. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *13*, 544–548. doi: 10.1017/S1355617707070658
- Březáková, A., & Humhal, K. (1999). Neurologická problematika u roztroušené sklerózy. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, *62*, 3.
- Camp, S. J., Stevenson, V. L., Thompson, A. J., Miller, D. H., Borrás, C., Auriacombe, S., ... Langdon, D. W. (1999). Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates. *Brain*, *122*, 1341–1348.
- Courchesne, E., Chisum, H. J., Townsend, J., Cowles, A., Covington, J., Egaas, B., ... Press, G. A. (2000). *Radiology*, *216*, 672-682. doi: 0.1148/radiology.216.3.r00au37672
- Čáp, P. (srpen, 2008). *Imunologie pro praxi – význam imunomodulační terapie*. Získáno z <http://www.edukafarm.cz/c829-imunologie-pro-praxi-8211-vyznam-imunomodulacni-terapie>
- Denney, D. R., Lynch, S. G., Parmenter, B. A., & Horne, N. (2004). Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: mostly a matter of speed. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *10*, 948-956.
- DeLuca, J., Barbieri-Berger, S., & Johnson, S. K. (1994). The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *16*, 183-189. doi: 10.1080/01688639408402629
- DeLuca, J., Chelune, G. J., Tulskey, D. S., Lengenfelder, J., & Chiaravalloti, N. D. (2004). Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *26*, 550-562. doi: 10.1080/13803390490496641

- De Sonneville, L. M., Boringa, J. B., Reuling, I. E., Lazeron, R. H., Adèr, H. J., & Polman, C. H. (2002). Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, *40*, 1751–1755.
- Dietrich, A. (2003). Functional neuroanatomy of altered states of consciousness: the transienthypofrontality hypothesis. *Consciousness and Cognition*, *12*, 231-256.
- Dostálová, L., Gál, O., Hagarová, A., Havlíčková, M., Havrdová, E., Hillyayová, D., ... Tomanová, J. (2016). *Současné trendy v rehabilitaci pacientů s roztroušenou sklerózou*. Olomouc: Solen, Medical education.
- Drew, M., Tippett, L. J., Starkey, N. J., & Isler, R. B. (2008). Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: a descriptive study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *23*, 1-19. doi: 10.1016/j.acn.2007.09.005
- Dufek, M. (2009). Kognitivní dysfunkce u roztroušené sklerózy. *Neurologie pro praxi*, *10*, 165–171. Získáno 6. října 2018 z <https://www.neurologiepropraxi.cz/>
- Dufek, M. (2011). Roztroušená skleróza – EDSS (expanded disability status scale), tzv. Kurtzkeho škála. *Neurologie pro praxi*, *12*(Suppl. G), 6-9. Získáno 22. září 2018 z <https://www.neurologiepropraxi.cz/>
- Fakultní nemocnice Ostrava. (2019). *Odborná centra*. Získáno z <https://www.fno.cz/neurologicka-klinika/odborna-centra>
- Feinstein, A. (2002). An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, *59*, 674–678.
- Feinstein, A. (2007). Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, *254*, 1173–1176. doi: 10.1007/s00415-008-0901-z
- Feinstein, A. (2011). Multiple sclerosis and depression. *Multiple Sclerosis Journal*, *17*, 1276–1281. doi: 10.1177/1352458511417835
- Feinstein, A., Feinstein, K. J., Gray, T., & O'Connor, P. (1997). Prevalence and Neurobehavioral Correlates of Pathological Laughing and Crying in Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, *54*, 1116-1121. doi: 10.1001/archneur.1997.00550210050012
- Feinstein, A., O'Connor, P., Gray, T., & Feinstein, K. (1999). The effects of anxiety on psychiatric morbidity in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *5*, 323–326. doi: 10.1177/135245859900500504
- Ferjenčík, J. (2000). *Úvod do metodologie psychologického výzkumu*. Praha: Portál, s.r.o.

- Feuillet, L., Reuter, F., Audoin, B., Malikova, I., Barrau, K., Ali Cherif, A., & Pelletier, J. (2007). Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *13*, 124-127. doi: 10.1177/1352458506071196
- Filippi, M., Rocca, M. A., Benedict, R. H., DeLuca, J., Geurts, J. J., Rombouts, S. A., ... Comi, G. (2010). The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, *75*, 2121-2128. doi: 10.1212/WNL.0b013e318200d768
- Fink, F., Rischkau, E., Butt, M., Klein, J., Eling, P., & Hildebrandt, H. (2010). Efficacy of an executive function intervention programme in MS: a placebo-controlled and pseudo-randomized trial. *Multiple Sclerosis Journal*, *16*, 1148-1151. doi: 10.1177/1352458510375440
- Galeazzi, G. M., Ferrari, S., Giaroli, S., Mackinnon, A., Merelli, E., Motti, L., & Rigatelli, M. (2005). Psychiatric disorders and depression in multiple sclerosis outpatients: Impact of disability and interferon beta therapy. *Neurological Sciences*, *26*, 255-262. doi: 10.1007/s10072-005-0468-8
- Ghaffar, O., Fiati, M., & Feinstein, A. (2012). Occupational attainment as a marker of cognitive reserve in multiple sclerosis. *PloS One*, *7*(10), e47206. doi: 10.1371/journal.pone.0047206
- Guimarães, J., & Sá, M. J. (2012). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*, *74*(3), 1-8. doi: 10.3389/fneur.2012.00074
- Haase, C., Tinnefeld, M., Lienemann, M., Ganz, R. E., & Faustmann, P. M. (2003). Depression and cognitive impairment in disability free early multiple sclerosis. *Behavioural Neurology*, *14*(1-2), 39-45. doi: 10.1155/2003/843760
- Hartl, P., & Hartlová, H. (2010). *Velký psychologický slovník*. Praha: Portál.
- Hartnoll, R. (Ed). (2003). *Výběr vzorku metodou sněhové koule: Snowball Sampling*. Praha: NMS, Úřad vlády ČR.
- Havrdová, E. (2005). Roztroušená skleróza mozkomíšni. In S. Nevšimalová, E. Růžička & J. Tichý (Eds.), *Neurologie* (211-216). Praha: Karolinum.
- Havrdová, E. (2009). *Roztroušená skleróza* (2. rozšířené vyd.). Praha: Maxdorf.
- Havrdová, E., Blahová Dušánková, J., Gál, O., Horáková, D., Hoskovcová, M., Kleinová, P., ... Zámečník, L. (2013). *Roztroušená skleróza*. Praha: Mladá fronta a. s.
- Havrdová, E., Suchá, L., Pyciaková, L., Černý, P., Blahová Dušánková, J., Malinová, R., & Vlková, B. (2015). *Roztroušená skleróza v praxi*. Praha: Galén.

- Henry, J. D., & Beatty, W. W. (2006). Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, *44*, 1166-1174. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.10.006
- Hodges, J. (1997). *Neuropsychology for Clinicians*. Oxford: Oxford University Press.
- Hoffmann, S., Tittgemeyer, M., & von Cramon, D. Y. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, *20*, 275-280. doi: 10.1097/WCO.0b013e32810c8e87
- Holick, M. (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *80*, 1678-1688. doi:10.1093/ajcn/80.6.1678S
- Hornamand, K., & Feinstein, A. (2009). Validation of the hospital anxiety and depression scale for use with multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*, *15*, 1518–1524. doi: 10.1177/1352458509347150
- Huijbregts, S. C., Kalkers, N. F., de Sonneville, L. M., de Groot, V., Reuling, I. E., & Polman, C. H. (2004). Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology*, *63*, 335–339.
- Hummelová, Z., & Janoušová, E. (2014). Limity zkoušky verbální fluence v diferenciální diagnostice neurologických onemocnění. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, *77/110*, 487-492. Získáno 20. února 2019 z <http://www.csnn.eu/>
- Hynčicová, E., Meluzínová, E., & Laczó, J. (2017). Kognice a roztroušená skleróza. *Neurologie pro praxi*, *18*, 394-398. Získáno 8. února 2019 z <https://www.neurologiepropraxi.cz/>
- Chiaravalloti, N. D., DeLuca, J., Moore, N. B., & Ricker, J. H. (2005). Treating learning impairments improves memory performance in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Multiple Sclerosis Journal*, *11*, 58-68. doi: 10.1191/1352458505ms1118oa
- Chmelařová, D. (2016). Rehabilitace kognitivních funkcí. *Neurologie pro praxi*, *17*, 62-69. Získáno 16. února 2019 z <https://www.neurologiepropraxi.cz/>
- Chmelařová, D., Ambler, Z., Dostal, M., & Vobořilová, V. (2014). Rehabilitace kognitivních funkcí u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, *77/110*, 677-683. doi: 10.14735/amcsnn2014677
- Jablonski, N. G., & Chaplin, G. (2000). The evolution of human skin coloration. *Journal of Human Evolution*, *39*, 57–106. doi: 10.1006/jhev.2000.0403
- Javůrková, A. (2001). Neuropsychologické vyšetření u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Československá psychologie*, *45*, 208-215.

- Javůrková, A. (2003). Význam vyšetření kognitivních funkcí u pacientů se subkortikální demencí u roztroušené sklerózy. *Praktický lékař*, 83(1), 23-25.
- Javůrková, A. (2006). Kognitivní deficit u roztroušené sklerózy mozkomíšni. In M. Preiss & H. Kučerová (Eds.), *Neuropsychologie v neurologii* (303-327). Praha: Grada Publishing, a. s.
- Jonsson, A., Korfitzen, E. M., Heltberg, A., Ravnborg, M. H., & Byskov-Ottosen, E. (1993). Effects of neuropsychological treatment in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 88, 394-400. doi: 10.1111/j.1600-0404.1993.tb05366.x
- Katedra psychologie Filozofické fakulty UP. (2019). *Systém neuropsychologický*. Získáno z <http://psych.upol.cz/system-neuropsychologicky/>
- Krejsek, J., Kopecký, O., & Taláb, R. (2002). Imunopatogeneze roztroušené sklerózy. *Neurologie pro praxi*, 5, 236-243.
- Krupp, L. B., Christodoulou, C., Melville, P., Scherl, W. F., MacAllister, W. S., & Elkins, L. E. (2004). Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology* 63, 1579–1785.
- Langdon, D. W. (2011). Cognition in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 24, 244-249. doi: 10.1097/WCO.0b013e328346a43b
- Langdon, D. W., Amato, M. P., Boringa J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., ... Benedict, R. H. (2012). Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis Journal*, 18, 891-898. doi: 10.1177/1352458511431076
- Lečo. (2019). *Fakultní nemocnice Ostrava otevřela rozšířené centrum pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy*. Získáno z <https://leco-ostrava.cz/clanek/598/fakulni-nemocnice-ostrava-otevrela-rozsirene-centrum-pro-diagnostiku-a-lecbu-roztrousene-sklerozy>
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological Assessment*. Oxford: Oxford University Press.
- Lezak, M. D. (2004). *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment* (5th ed.). New York: Oxford University Press.
- Luerding, R., Gebel, S., Gebel, E. M., Schwab-Malek, S., & Weissert, R. (2016). Influence of formal education on cognitive reserve in patients with multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 7, 46. doi: 10.3389/fneur.2016.00046
- Luriya, A. S. (1982). *Základy Neuropsychologie*. Bratislava: Slovenské pedagogické nakladateľstvo.

- Mäntynen, A., Rosti-Otajärvi, E., Koivisto, K., Lilja, A., Huhtala, H., & Hämäläinen, P. (2014). Neuropsychological rehabilitation does not improve cognitive performance but reduces perceived cognitive deficits in patients with multiple sclerosis: a randomised, controlled, multi-centre trial. *Multiple sclerosis journal*, *20*, 99-107. doi: 10.1177/1352458513494487
- Marrie, R. A., Cutter, G., Tyry, T., Campagnolo, D., & Vollmer, T. (2009). Smoking status over two years in patients with multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*, *32*, 72-79. doi: 10.1159/000170910
- Masopust, J. (2018). Neuropsychiatrické symptomy. In M. Vališ & Z. Pavelek (Eds.), *Roztroušená skleróza pro praxi* (79-87). Praha: Maxdorf.
- Mattioli, F., Stampatori, C., Zanotti, D., Parrinello, G., & Capra, R. (2010). Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, *288*, 101-105. doi: 10.1016/j.jns.2009.09.024
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., ... Wolinsky, J. S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*, *50*, 121–127. doi: 10.1002/ana.1032
- McGrew, K. (2009). *CHC theory of intelligence and its impact on contemporary intelligence test batteries*. Získáno z <http://www.iapsych.com/chcbrief.htm>
- Moccia, M., Lanzillo, R., Palladino, R., Chang, K. C., Costabile, T., Russo, C., ... Brescia Morra, V. (2015). Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Multiple Sclerosis Journal*, *22*, 659-667. doi: 10.1177/1352458515599075
- Modica, C. M., Bergsland, N., Dwyer, M. G., Ramasamy, D. P., Carl, E., Zivadinov, R., & Benedict, R. H. (2016). Cognitive reserve moderates the impact of subcortical gray matter atrophy on neuropsychological status in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *22*(1), 36–42. doi: 10.1177/1352458515579443
- Moscovitch, M., Cabeza, R., Winocur, G., & Nadel, L. (2016). Episodic Memory and Beyond: The Hippocampus and Neocortex in Transformation. *Annual Review in Psychology*, *67*, 105-134. doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143733
- Obereignerů, R. (2017). Exekutivní funkce. In P. Kulišťák (Ed), *Klinická neuropsychologie v praxi* (174-204). Praha: Karolinum.
- Orton, S. M, Herrera, B. M., Yee, I. M., Valdar, W., Ramagopalan, S. V., Sadovnick A. D., & Ebers, G. C. (2006). Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *The Lancet Neurology*, *5*, 932-936. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70581-6

- Osterrieth, P. A. (1945). Le test de copie d'une figure complexe. Contribution à la étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie*, 30, 204-353.
- Parmenter, B. A., Weinstock-Guttman, B., Garg, N., Munschauer, F., & Benedict, R. H. (2007). Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol digit Modalities Test. *Multiple Sclerosis Journal*, 13(1), 52-57. doi: 10.1177/1352458506070750
- Patten, S. B., Svenson, L. W., & Metz, L. M. (2005). Psychotic disorder in MS: Population-based evidence of an association. *Neurology*, 65, 1123-1125. doi: 10.1212/01.wnl.0000178998.95293.29
- Patti, F. (2009). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 15(1), 2-8. doi: 10.1177/1352458508096684
- Patti, F., Leone, C., & D'Amico, E. (2010). Treatment options of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurological Sciences*, 31, 265-269. doi: 10.1007/s10072-010-0438-7
- Pinter, D., Sumowski, J., DeLuca, J., Fazekas, F., Pichler, A., Khalil, M., ... Enzinger, C. (2014). Higher education moderates the effect of T2 lesion load and third ventricle width on cognition in multiple sclerosis. *PLoS One*, 9(1), e87567. doi: 10.1371/journal.pone.0087567
- Pitřha, J., Vojtíšková, J., & Král, N. (2017). *Roztroušená skleróza*. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČSL JEP.
- Potagas, C., Giogkakari, E., Koutsis, G., Mandellos, D., Tsirempolou, E., Sfagos, C., & Vassilopoulos, D. (2008). Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *Journal of the Neurological Sciences*, 267, 100-106. doi: 10.1016/j.jns.2007.10.002
- Preiss, J., & Vojtěch, Z. (2010). Resekční operace pro farmakorezistentní temporální epilepsii a Halsteadova-Reitanova Neuropsychologická Baterie (HRNB). *Česká a Slovenská Psychiatrie*, 106, 150-156.
- Preiss, M. (1999). *Paměťový test učení*. Bratislava: Psychodiagnostika.
- Preiss, M. (2006). Základy klinické neuropsychologie. In M. Preiss & H. Kučerová (Eds.), *Neuropsychologie v psychiatrii*. Praha: Grada Publishing, a.s.
- Preiss, M., Bartoš, A., Čermáková, R., Nondek, M., Benešová, M., Rodriguez, M., ... Nikolai, T. (2012). *Neuropsychologická baterie Psychiatrického centra Praha* (3. přepracované vyd.). Praha: Psychiatrické centrum Praha.
- Quesnel, S., & Feinstein, A. (2004). Multiple sclerosis and alcohol: a study of problem drinking. *Multiple Sclerosis*, 10, 197-201. doi: 10.1191/1352458504ms992oa

- Randolph, C. (1998). *RBANS Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status: manual*. San Antonio: Psychological Corporation.
- Rao, S. M., Leo, G. J., & Bernardin, L. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: frequency, patterns and prediction. *Neuropsychology*, *41*, 685-691.
- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1985). *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery*. Tuscon, Arizona: Neuropsychology Press.
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. Les problems. *Archives de Psychologie*, *28*, 215-285.
- Riise, T., Nortvedt, M. W., & Ascherio, A. (2003). Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology*, *61*, 1122-1124. doi: <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000081305.66687.D2>
- Roe, C. M., Xiong, C., Miller, J. P., & Morris, J. C. (2007). Education and Alzheimer disease without dementia support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology*, *68*, 223–228. doi: 10.1212/ 01.wnl.0000251303.50459.8a
- Ruef, M., & Furman, A. (2010). *Woodcock-Johnson Mezinárodní Edice II: uživatelská příručka*. WMF: [s.l.]
- Sandroff, B. M., Schwartz, C. E., & DeLuca, J. (2016). Measurement and maintenance of reserve in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, *263*, 2158–2169. doi: 10.1007/s00415-016-8104-5
- Satz, P. (1993). Brain reserve capacity on symp tom onset after brain injury: a formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*, *7*, 273– 295.
- Shatil, E., Metzer, A., Horvitz, O., & Miller, A. (2010). Home-based personalized cognitive training in MS patients: a study of adherence and cognitive performance. *Neurorehabilitation*, *26*, 143-153. doi: 10.3233/NRE-2010-0546
- Shaygannejad, V., Janghorbani, M., Ashtari, F., Zanjani, H. A., & Zakizade, N. (2008). Effects of rivastigmine on memory and cognition in multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, *35*, 476–81. doi: 10.1017/S0317167100009148
- Schneider, W. J., & McGrew, K. S. (2012). The Cattell-Horn-Carroll model of intelligence. In D. Flanagan & P. Harrison (Eds.), *Contemporary intellectual assessment: theories, tests, and issues* (99-144). New York: Guilford.
- Schulz, D., Kopp, B., Kunkel, A., & Faiss, J. H. (2006). Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, *253*, 1002–1010. doi: 10.1007/s00415-006-0145-8

- Simioni, S., Ruffieux, C., Bruggimann, L., Annoni, J. M., & Schluep, M. (2007). Cognition, mood and fatigue in patients in the early stage of multiple sclerosis. *Swiss Medical Weekly*, *137*, 496-501. doi: 2007/35/smw-11874
- Solari, A., Motta, A., Mendozzi, L., Pucci, E., Forni, M., Mancardi, G., & Pozzilli, C. (2004). Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis: a randomized, double-blind controlled trial. *Journal of the Neurological Sciences*, *222*, 99-104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.04.027>
- Spreen, E., Sherman, M. S., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.
- Spreen, O., & Strauss, E. (1998). *A compendium of neuropsychological tests* (2nd ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Steinman, L. (2001). Multiple sclerosis: a two-stage disease. *Nature Immunology*, *2*, 762–764. doi: [org/10.1038/ni0901-762](https://doi.org/10.1038/ni0901-762)
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of The International Neuropsychological Society*, *8*, 448–460.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, *47*, 2015–2028. doi: [10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004)
- Sternberg, R. J. (2002). *Kognitivní psychologie*. Praha: Portál, s.r.o.
- Sumowski, J. F., & Leavitt, V. M. (2013). Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *19*, 1122–1127. doi: [10.1177/ 1352458513498834](https://doi.org/10.1177/1352458513498834)
- Sumowski, J. F., Rocca, M. A., Leavitt, V. M., Dackovic, J., Mesaros, S., Drulovic, J., ... Filippi, M. (2014). Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology*, *82*, 1776–1783. doi: [10.1212/ wnl.0000000000000433](https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000433)
- Sumowski, J. F., Rocca, M. A., Leavitt, V. M., Riccitelli, G., Comi, G., DeLuca, J., & Filippi, M. (2013). Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis: what you've got and how you use it. *Neurology*, *80*, 2186–2193. doi: [10.1212/ wnl.0b013e3182a0ef3d](https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3182a0ef3d)
- Sumowski, J. F., Wylie, G. R., Gonnella, A., Chiaravalloti, N., & DeLuca, J. (2010). Premorbid cognitive leisure independently contributes to cognitive reserve in multiple sclerosis. *Neurology*, *75*, 1428–1431. doi: [10.1212/ wnl.0b013e3181f881a6](https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181f881a6)
- Svoboda, M., Humpolíček, P., & Šnorek, P. (2013). *Psychodiagnostika dospělých*. Praha: Portál, s.r.o.

- Štecková, T., Hlušík, P., Sládková, V., Odstrčil, F., Mareš, J., & Kaňovský, P. (2016). Atrofie talamu a kognitivní poruchy u klinicky izolovaného syndromu a roztroušené sklerózy. *Multiple Sclerosis News*, 2(2), 6-15.
- Tůma, I., & Lenderová, Z. (2001). Schizofrenie a kognitivní funkce. *Psychiatrie*, 5(4), 275-284.
- Vachová, M., Dušánková, J., & Zámečník, L. (2008). Symptomatická léčba roztroušené sklerózy. *Neurologie pro praxi*, 9, 226-231. Získáno 23. září 2018 z <https://www.neurologiepropraxi.cz/>
- Vališ, M., & Pavelek, Z. (2018). Diagnostika a klasifikace. In M. Vališ & Z. Pavelek (Eds.), *Roztroušená skleróza pro praxi* (28-42). Praha: Maxdorf.
- Vaněčková, M., & Seidl, Z. (2018). *Roztroušená skleróza a onemocnění bílé hmoty v MR zobrazení*. Praha: Mladá fronta a. s.
- Villoslada, P., Arrondo, G., Sepulcre, J., Alegre, M., & Artieda, J. (2009). Memantine induces reversible neurologic impairment in patients with MS. *Neurology*, 72,1630-1633. doi: 10.1212/01.wnl.0000342388.73185.80
- Vogt, A., Kappos, L., Calabrese, P., Stöcklin, M., Gschwind, L., Opwis, K., & Penner, I. K. (2009). Working memory training in patients with multiple sclerosis - comparison of two different training schedules. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 27, 225-235. doi: 10.3233/RNN-2009-0473
- Whitaker, J. N., & Benveniste, E. N. (1990). Demyelinating Diseases. In: A. L. Pearlman & R. C. Collins. (Eds.), *Neurobiology of Disease*. New York: Oxford University Press

Seznam příloh

Příloha 1: Seznam tabulek a obrázků

Příloha 2: Seznam zkratk

Příloha 3: Český a anglický abstrakt magisterské diplomové práce

Příloha 1: Seznam tabulek a obrázků

Seznam tabulek

Tab. 1: Kognitivní postižení při RS

Tab. 2: Porovnání studií využívajících kognitivně rehabilitační programy

Tab. 3: Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N)

Tab. 4: Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS)

Tab. 5: Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)

Tab. 6: Rozdělení neuropsychologických testů do kognitivních domén

Tab. 7: Srovnání klinické a kontrolní skupiny pomocí párových t-testů

Tab. 8: Srovnání klinické skupiny s normativním (nulovým) průměrem pomocí jednovýběrového t-testu

Tab. 9: Četnosti pacientů (klinické skupiny, N = 40) kategorizovaných podle kognitivního výkonu v jednotlivých testech

Seznam obrázků

Obr. 2: Věkové složení klinické a kontrolní skupiny

Obr. 2: Srovnání klinické a kontrolní skupiny v jednotlivých testech

Obr. 3: Srovnání klinické a kontrolní skupiny v jednotlivých kognitivních doménách

Obr. 4: Vztah mezi věkem a globálním kognitivním skórem u klinické skupiny (N = 40)

Obr. 5: Podíl pacientů (kontrolní skupiny, N = 40) podle počtu podprůměrných/deficitních testových výkonů

Příloha 2: Seznam zkratk

Seznam zkratk

AVLT – Paměťový test učení (Auditory-Verbal Learning Test)

BDI - Beckova škála deprese (Beck Depression Inventory)

BDI-FS - Fast Screen for Depression in Medically Ill Patients

BICAMS - Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis

BR – mozková rezerva (brain reserve)

BRB-N - Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests

CHC - Cattell-Horn-Carollova teorie kognitivních schopností

CIS – klinicky izolovaný syndrom (clinically isolated syndrom)

CNS - centrální nervový systém

CR – kognitivní rezerva (cognitive reserve)

ČR - Česká republika

EDSS - Kurtzkeho škála (Expanded Disability Status Scale)

FNO – Fakultní nemocnice Ostrava

HADS - Škála hodnocení úzkosti a deprese při hospitalizaci (Hospital Anxiety and Depression Scale)

HLA - lidské leukocytární antigeny (human leucocyte antigens)

KABC-II – Kaufmanova hodnotící baterie pro děti (Kaufman Assessment Battery for Children, Second Edition)

MACFIMS - Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis

MLBG – maximální celoživotní velikost mozku (maximal lifetime brain growth)

MMSE - Mini-Mental State Examination

MR - magnetická rezonance

MSNQ - Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire

NEDA - no evidence of disease activity

PASAT - Paced Auditory Serial Addition Test

PBA - pseudobulbární afekt

PPRS - primárně progresivní roztroušená skleróza

RBAN-S - Opakovatelná baterie pro hodnocení neuropsychologického stavu (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status)

RCFT - Reyova-Osterriethova komplexní figura (Rey Complex Figure Test)

RRRS - relaps-reminentní roztroušená skleróza

RS - roztroušená skleróza

SB-5 - Stanford-Binet Intelligence Scales, Fifth Edition

SD – směrodatná odchylka

SDMT - Symbol Digit Modalities Test

SM - Sclerosis multiplex cerebrospinalis

SPRS - sekundárně progresivní roztroušená skleróza

T2W - T2 vážený obraz

TMT – Test cesty (Trail Making Test)

VFT – verbální fluence (Verbal Fluency Test)

VOSP - Baterie testů vizuálního vnímání předmětů a prostoru (The Visual Object and Space Perception Battery)

WAIS-III - Wechslerův test inteligence pro dospělé (Wechsler Adult Intelligence Scale)

WMS - Wechslerova škála paměti (Wechsler Memory Scale)

Příloha 3: Český a anglický abstrakt magisterské diplomové práce

Abstrakt magisterské diplomové práce

Název práce: Profil kognitivních funkcí u pacientů s roztroušenou sklerózou

Autor práce: Bc. Jana Božová

Vedoucí práce: doc. PhDr. Radko Obereignerů, Ph.D.

Počet stran a znaků: 79, 118 544

Počet příloh: 3

Počet titulů použité literatury: 145

Abstrakt:

Diplomová práce se věnuje problematice kognitivních funkcí u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS). Teoretická část se zaměřuje na stručnou charakteristiku onemocnění a především na jednotlivé kognitivní domény v souvislosti s RS. Výzkumná část práce má v rámci kvantitativního přístupu za cíl popsat kognitivní profil pacientů s RS, a to v doménách: paměť, pozornost, exekutivní funkce, zrakově-prostorové schopnosti a řeč. Výzkumný soubor byl vybrán metodou příležitostného výběru a sestává z klinické skupiny (N = 40) a kontrolní skupiny (N = 40). Data byla získána použitím následujících metod: Wechslerův test inteligence pro dospělé (WAIS–III; vybrané subtesty: Slovník, Symboly-kódování, Kostky, Počty, Opakování čísel); Paměťový test učení (AVLT), Reyova-Osterriethova komplexní figura (RCFT), Test cesty (TMT-A, TMT-B), Test verbální fluence (VFT). V rámci statistické analýzy dat jsme mezi klinickou a kontrolní skupinou zjistili statisticky významný rozdíl ve všech testovaných doménách. Nejvýraznější oslabení bylo zjištěno v doménách pozornost a exekutivní funkce. Klinická skupina podávala nejhorší výsledky v testech TMT-A a TMT-B. Mezi věkem klinické skupiny a celkovým kognitivním deficitem neexistoval v podstatě žádný vztah.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, kognitivní funkce, kognitivní poruchy

Abstract of thesis

Title: Cognitive function profile in patients with multiple sclerosis

Author: Bc. Jana Božová

Supervisor: doc. PhDr. Radko Obereignerů, Ph.D.

Number of pages and characters: 79, 118 544

Number of appendices: 3

Number of references: 145

Abstract:

The diploma thesis focuses on cognitive functions in patients with multiple sclerosis (MS). The theoretical part focuses on brief characteristics of the disease and mainly on individual cognitive domains associated with MS. The practical part within the quantitative approach aims to describe the cognitive function profile in patients with MS in the following domains: memory, attention, executive functions, visual-spatial abilities and verbal abilities. The research sample has been chosen by opportunity sampling technique and consists of a clinical group (N = 40) and a control group (N = 40). Data were collected by using the following methods: Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III; selected subtests: Vocabulary, Digit Symbol-Coding, Block Design, Arithmetic, Digit Span); Auditory-Verbal Learning Test (AVLT), Rey Complex Figure Test (RCFT), Trail Making Test (TMT-A, TMT-B), Verbal Fluency Test (VFT). By using statistical data analysis we found a statistically significant difference between the clinical and control groups in all the tested domains. The major weakness has been found in attention and executive function domains. The clinical group performed the worst in TMT-A and TMT-B. We found virtually no relation between the age of the clinical group and their global cognitive deficit.

Keywords: multiple sclerosis, cognitive functions, cognitive disorders