VÝZKUMNÝ ZÁMĚR 3 - FARMAKOLOGICKÉ A NEFARMAKOLOGICKÉ METODY LÉČEBNÉHO OVLIVNĚNÍ GLUTAMÁTERGNĚ MEDIOVANÝCH NEUROPLASTICKÝCH ZMĚN

Výzkumný cíl 2 - Nefarmakologické ovlivnění glutamátergní neurotransmise v terapii neurodegenerativních poruch: mechanismy a účinnost kognitivní remediace a stimulačních metod

Aktivita 1 – Možnosti kognitivní remediace pomocí progresivního kognitivního tréninku u schizofrenie a bipolární poruchy

SCH a BAP jsou chronická onemocnění s přítomným kognitivním deficitem. Deficit je přítomen v menší nebo větší míře ve všech kognitivních doménách, má dopad na celkovou kvalitu života a přetrvává i v době remise (Stefanopoulou et al., 2010). Glutamát je zodpovědný za vyšší mozkové funkce, jako jsou kognitivní flexibilita, paměť a učení. Právě pomocí „glutamátové teorie“ také bývá vysvětlován kognitivní deficit u pacientů se schizofrenií. Antagonisté NMDA receptorů, tedy receptorů pro glutamát, dokáží simulovat kognitivní deficit u pacientů se schizofrenií (a současně i pozitivní symptomy). Dále výsledky studií využívající magnetickou spektroskopii ukazují jiný glutamátový metabolismus v kortikálních a subkortikálních oblastech u pacientů se schizofrenií (Meritt et al., 2016). Farmakologické postupy nejsou dostatečné pro nápravu kognitivního deficitu (citace). Kognitivní remediace se podle dosavadních studií ukazuje jako dobrý kandidát pro nefarmakologické intervence kognitivního deficitu.

Klinicky významné zlepšení u většiny remediačních přístupů, včetně počítačových, prokázaly na psychometrické úrovni poslední dvě velké metaanalýzy u schizofrenie (McGurk et al., 2007; Wykes et al., 2011) a jednotlivé studie u bipolární poruchy (např. Deckersbach et al., 2010; Egamal et al., 2007). Zlepšení bylo prokázano u komplexních přístupů zahrnujících jak kognitivní remediaci, tak i psychiatrickou rehabilitaci (McGurk et al., 2007) a i u přístupů cílených jen na kognici (např. Wykes et al., 2011, Egamal et al., 2007). Kognitivní remediace u schizofrenie je velice dobře etablovaná. U bipolárních poruch nejsou zatím cílené remediační programy kognitivního deficitu, ale v současnosti se některé komplexní programy s pozitivním efektem ověřují (Torrent et al., 2013).

Neurofyziologické studie u schizofrenie využívající fMRI opakovaně prokázaly funkční změny v oblasti frontokortikální (Wexler et al., 2000; Wykes et al., 2002; Wexler a Bell, 2005) a nověji i zvýšenou denzitu šedé hmoty po dvou letech remediace (Eack et al., 2010). V jiné oblasti neurobiologických výzkumů prokázala genetická studie sledující vliv polymorfismu katechol-O-metyltransferázy (enzymu regulujícího aktivitu dopaminu) signifikantní vztah mezi přítomností Met alely a lepší odpovědí na kognitivní remediaci, a to především ve flexibilitě a pracovní paměti (Bosia et al., 2007). Pro možnost využít počítače jako pomocného remediačního nástroje u pacientů se schizofrenií byly ve své době velmi povzbudivé výsledky studie Burda et al. (1994), které prokázaly zlepšení výkonu v kognitivních funkcích u chronických pacientů se schizofrenií a schizoafektivní poruchou v průběhu osmitýdenního nácviku pomocí počítačů. Dnes se využití počítačů považuje za nedílnou součást komplexních remediačních programů (např. Eack et al., 2010).

Kognitivní remediace je terapeutická intervence, která splňuje obdobná obecná kritéria jako psychoterapie, farmakoterapie a jiné léčebné přístupy, a to tím, že se opírá o teoreticko-metodologický rámec, přihlíží k individuálním požadavkům nemocného, má určitou pravidelnost a přetrvávající efekt, je efektivní zejména v praktickém životě (tzv. efekt generalizace).

Z dosavadních znalostí vyplývá cíl této aktivity. Cílem je tak připravit komplexní a progresivní 6ti měsíční program remediace kognitivních funkcí u pacientů léčících se buď se schizofrenií, nebo bipolární poruchou. Program zahrnuje 3 etapy:

1. etapa, tzv. intenzivní léčebná fáze, probíhá 2x týdně po dobu dvou měsíců. Pacienti budou zařazení během hospitalizace. Trénink bude mít podobu skupinového nácviku i individuálního trénování. Pracovat se bude na počítači, ale i metodami tužka-papír. V této fázi se budeme nejvíce věnovat oslabeným oblastem, které jsou při hospitalizaci u pacientů s psychotickým onemocněním stále ještě značně ovlivněny pozitivní symptomatikou (především rychlost zpracování a kognitivní flexibilita), u pacientů s bipolární poruchou bude nácvik přizpůsoben výsledkům z předchozího neuropsychologického vyšetření.
2. etapa tzv. fáze léčebná probíhá 1x týdně po dobou dvou měsíců. Zařazenými účastníky budou ambulantní pacienti, kteří absolvovali 1. etapu. Cílem této etapy je již optimalizovat kognitivní fungování v podmínkách každodenního života. V této etapě bude zaměřen trénink na rychlost zpracování informací a kognitivní flexibilitu, paměťové funkce a řídící neboli exekutivní funkce. Zároveň proběhne trénink každodenních dovedností, které můžou v souvislosti s onemocněním způsobovat obtíže (jako je např. oblast sociálních vztahů či funkčních dovednosti ve smyslu plánování denních aktivit). Trénink proběhne v prostorách NUDZu. Zároveň účastníci budou seznámeni s využitím "online remediace". Po zbytek týdne tak budou trénovat rychlost zpracování informací a flexibilitu pomocí nového vyvinutého hardwaru tzv. FlexiKog (viz cíl 3, aktivita 1).
3. etapa tzv. fáze doléčovací. Jde o udržovací léčbu se cílem prodloužit efekt intenzivního tréninku a zvýšit samostatnost trénovaného jedince. Účastníci trénují 3x týdně po 2 měsíce. Tato etapa probíhá jíž z domova. Trénink probíhá online v programu NEUROKOG. Komplexní online program obsahuje sadu her, které jsou zaměřené na všechny kognitivní funkce. Program umožňuje založení osobního účtu pro každého pacienta, kterému je přiřazen terapeut. Pacient a terapeut vzájemně komunikují pomocí "online chatu nebo e-mailových zpráv přímo uvnitř systému". Systém pomocí zpráv upozorňuje pacienta, pokud netrénuje dostatečně často. Během této udržovací etapy se trénují všechny funkce na různé úrovni a zároveň se využívá hardware FlexiKog. V současnosti je program testován u pacientů se SCH a BAP, zahrnující i úlohy pro trénink inhibiční kontroly.

Po celou dobu se subjekty učí nové strategie řešení problémů a využívají metakognitivní cvičení a cvičení zaměřené na sociální kognice.

Subjekty: Sledovanou skupinu budou tvořit pacienti s diagnózami dle MKN F20 a F30. Věkové rozmezí bude 18-40 let. Kontrolní skupina bude složena z lidí s obdobným onemocněním, kteří nepodstoupí intervenci, jelikož se z osobních důvodů nebudou moci zúčastnit všech tří etap.

V době tréninku v NUDZ se nesmí žádná z osob zařazená do jakékoliv skupiny účastnit jakékoliv jiné pravidelné kognitivní aktivity, která by mohla ovlivnit výsledky výzkumu. Vyšetření kognitivních funkcí bude probíhat třikrát, před započetím tréninku, ihned po jeho ukončení a po uplynutí šesti měsíců, kdy budeme sledovat přetrvávání efektu. Účastníci budou vyšetřeny neuropsychologickou baterií. Metody, u kterých je prokázán významný efekt učení, budou v obou následujících měřeních nahrazeny alternativními verzemi.

Efektivita programu bude měřena před a po ukončení 6 měsíčního programu a pak ještě jednou za dalších 6 měsíců s cílem ověřit dlouhodobý efekt tréninku. Opakované vyšetření proběhne pomocí baterie

kognitivních testů a také zobrazovacích MRI metod (zejména spektroskopické měření koncentrace glutamátu v prefrontálních oblastech, funkční konektivita prefrontální kůry (PFC), aktivita velkých neuronových sítí a strukturální charakteristiky PFC).

Zapojené subjekty:

- NUDZ – PhDr. Mabel Rodriguez, PhD

Aktivita 2 – Možnosti kognitivní remediace pomocí progresivního kognitivního tréninku u mírné kognitivní poruchy

Se stárnutím populace ve vyspělých zemích dochází ke zvyšování incidence Alzheimerovy nemoci (AN). Než tato nemoc dospěje do stádia demence, prochází nemocný stádiem mírné kognitivní poruchy (MKP), které zpravidla trvá několik let. Ve stádiu MKP je pacient ještě zcela soběstačný, můžeme u něj však objektivně prokázat přítomnost kognitivního deficitu, a to minimálně v jedné kognitivní doméně, obvykle jde o časné poškození paměti, které se postupem času pozvolna prohlubuje. V raném stádiu onemocnění bývá postižena především epizodická paměť na nedávné události z vlastního života, teprve později se objevuje narušení paměti sémantické (Seidl, Lueken, Thomann, Geider & Schröder, 2011). Kromě narušení paměti mohou být v raném stádiu postiženy též řeč (zejména v oblasti pojmenování), vizuo-prostorové a exekutivní funkce, dochází také k zpomalení psychomotorického tempa. Stádiu MKP předchází stádium preklinické, které z objektivního hlediska probíhá asymptomaticky. Nemocný však již v tomto stádiu může udávat subjektivní stížnosti na paměť. Také tyto osoby po zdravotnících oprávněně požadují intervenční postupy.

Kauzální léčba AN dosud není k dispozici. Při léčbě AN se v současnosti používají dvě skupiny symptomatické léčby, které nemoc nezastaví, ale zpomalují paměťový pokles, zlepšují kvalitu života, prodlužují období soběstačnosti a snižují zátěž rodiny a jiných pečovatelů (Bartoš a Roth, 2015): 1) inhibitory acetylcholinesterázy v mozku, 2) nekompetitivní antagonisti NMDA receptorů (memantin). Kromě farmakologické léčby se uplatňuje i řada postupů nefarmakologických. Vhodnou a včasnou intervencí (zejména v podobě kognitivního tréninku a kognitivní rehabilitace) v některých případech můžeme oddálit progresi do demence a zkvalitnit tak život těchto pacientů. Kognitivní trénink jako takový se u MKP skládá ze dvou základních složek, restorativní (znovuobnovení premorbidní funkčnost kognice) a kompenzační (snaha, aby ztráta funkčnosti kognice měla co nejnižší dopad na praktický život jednice). Větší účinek přináší složka restorativní (Sitzer, Twamley et Jeste, 2006), kam řadíme typicky nejrůznější praktická cvičení zaměřená na posílení jednotlivých kognitivních funkcí.

V případě osob s MKP v důsledku AN bývají nejefektivnější cvičení zaměřená především na trénink paměti, zejména pokud se zaměřuje na více složek (např. krátkodobá, dlouhodobá, vizuální, slovní) (Rap, Brenes et Marsh, 2010). Herrera, Chambon, Michel et al (2012) uvádějí jako vhodný způsob trénování krátkodobé paměti pro pacienty s anamnestickou MKP mechanismus postupného prodlužování intervalu, po kterém má být osvojovaný materiál vybavován. Přestože pacienti v uváděném programu trénovali pouze vybavení pomocí rekognice, na konci programu vykazovali zlepšení i ve volném vybavení. Podle Willis, Tennstedt, Marsiske et al (2006) sice dochází ke zlepšení i přímo netrénovaných složek kognice, upozorňují však, že tento přenos funguje pouze v rámci jedné domény (např. posílením epizodické paměti může dojít ke zlepšení i na úrovni sémantické paměti, ale pravděpodobně nebude docházet ke zlepšení exekutivních

funkcí). Z uvedeného vyplývá, že v rámci komplexního tréninku je nutné trénování více kognitivních domén. Účinnost obecně formovaných kognitivních tréninků oproti úzce specializovaným potvrzují i další studie (např. Sitzer, Twamley et Jeste, 2006). Mechanismus účinku restorativního kognitivního tréninku bývá spatřován v plasticitě mozku, a to jak u osob zdravých, tak i u osob s MKP (Mahncke, Bronstone, et Merzenich, 2006). K metodám kompenzačním patří mimo jiné též užívání různých pomůcek typu kalendář, časovač, předměty sloužící k upomínání na nejrůznější úkoly.

Podle studie Willis, Tennstedt, Marsiske et al (2006) může mít kognitivní trénink i dlouhodobější efekt. Podle jejich studie na zdravých seniorech si trénované osoby zachovali lepší funkčnost kognice než osoby z kontrolní skupiny, a to po dobu 5 let. Avšak s prodlužujícím se intervalem uplynulým od doby studie, se rozdíly mezi oběma skupinami stíraly. Důležitou podmínkou účinnosti kognitivního tréninku je tedy jeho pravidelnost a dlouhodobost. To klade značné nároky na vývoj vhodných tréninkových metod. Jednoznačnou výhodu zde mají počítačové programy, které lze užívat v domácím prostředí. Další výhodou počítačových programů je zpětná vazba po každém cvičení, která působí motivačně.

V projektu se zaměříme jak na vývoj komplexního programu kognitivní remediace v prostorách NUDZu, tak i na vývoj elektronické verze paměťových cvičení, která by byla přístupná osobám seniorského věku i pro trénink z domova. Domníváme se, že stávající tréninkové programy nejsou dostatečně přizpůsobeny možnostem seniorské populace, např. celková složitost systému, nevhodný způsob vizualizace (velikost textů, nepřehlednost klíčových informací), nevhodný způsob ovládání tréninkových her, obtížná cenová dostupnost. Cílem této části studie bude vytvořit databázi kognitivních cvičení, které budou odpovídat potřebám seniorské populace a budou trénovat kognitivní domény, které bývají typicky narušené u počínající AN (tedy především různé typy paměti, řečové, zrakově-prostorové a exekutivní funkce a pozornost). Při tvorbě těchto cvičení navážeme na naše klinické i výzkumné zkušenosti v oblasti kognitivních poruch. Dále disponujeme databází osob seniorského věku obsahující zdravé i nemocné dobrovolníky, kteří nám pomohou ověřit uživatelskou přístupnost programu pro seniorskou populaci.

Efektivita vytvořených cvičení bude podrobně ověřena jak na skupině zdravých seniorů, tak i na skupině seniorů s MKP. Do každé výzkumné skupiny bude zařazeno minimálně 50 dobrovolníků. Do skupiny pacientů s MKP budou zařazeny osoby, které mají MKP v důsledku AN a pacienti, u nichž je velká pravděpodobnost, že ji v budoucnosti vyvinou. Jedná se tedy o skupinu osob s amnestickou MKP a osoby s multidoménovou MKP. Obě skupiny dobrovolníků projdou na počátku studie vyšetřením kognitivních funkcí pomocí neuropsychologické baterie. Následně tyto skupiny projdou stejným tréninkovým programem, rozděleným do tří fází dle intenzity trénování:

1) První fáze bude věnována intenzivnímu tréninku. Bude probíhat skupinově 2 x týdně po dobu 2 měsíců. V této fázi budou osoby trénovány jak pomocí softwarového programu, tak i formou tužka-papír, a to pod dohledem psychologa.
2) Druhá fáze - léčebná, v níž budou osoby trénovány 1 x týdně po dobu dalších dvou měsíců opět pod dohledem psychologa. V této fázi v aktivitách navážeme na předchozí intenzivní trénink a dále budeme seniory připravovat na 3. fázi tréninku.
3) Třetí fáze tréninku bude doléčovací, ve které budou výzkumné osoby trénovat 3 x týdně samostatně z domova na zapůjčených tabletech. Na závěr celého programu dobrovolníci projdou opětovnou psychologickou diagnostikou kognitivních funkcí. Přetrvání efektu budeme sledovat ještě po dalším půl roce, kdy provedeme 3. vyšetření kognitivních funkcí. Metody, u kterých je prokázán významný efekt učení, budou v obou následujících měřeních nahrazeny alternativními verzemi.

Ke skupině zdravých dobrovolníků bude zařazena kontrolní skupina, taktéž v minimálním počtu 50 osob. Tyto osoby projdou podobně jako osoby z výzkumné skupiny všemi vyšetřeními kognitivních funkcí (tj. na začátku zařazení do studie, po půl roce a po 1 roce od zařazení do studie. V mezidobí však nebudou procházet žádným kognitivním tréninkem. Ke skupině osob s MKP nebudeme kontrolní skupinu z etických důvodů přiřazovat, neboť by bylo nekorektní neposkytnout léčebnou péči osobám, které ji potřebují. Zdravým osobám z kontrolní skupiny bude po skončení výzkumu nabídnuto absolvování totožného programu mimo výzkumný záměr. Celkově by se mělo této části výzkumu zúčastnit minimálně 150 osob seniorského věku. V době tréninku v NUDZ se nesmí žádná z osob zařazená do jakékoliv skupiny účastnit jakékoliv jiné pravidelné kognitivní aktivity, která by mohla, ovlivnit výsledky výzkumu.

Kromě samotného vývoje trénovacího softwaru počítáme i s vývojem nejrůznějších kompenzačních pomůcek, založených především na využívání nových technologií. Efektivita programu bude měřena před a po ukončení 6 měsíčního programu a pak ještě jednou o dalších 6 měsíců s cílem ověřit dlouhodobý efekt tréninku. Opakované vyšetření proběhne pomocí baterie kognitivních testů a také zobrazovacích MRI metod (zejména spektroskopické měření koncentrace glutamátu v středním spánkovém laloku, konektivita hippokampální formace (HPC), aktivita velkých neuronových sítí a strukturální charakteristiky - objem a konektivita HPC).

Zapojené subjekty:

- NUDZ – PhDr. Mabel Rodriguez, PhD; doc. MUDr. Aleš Bartoš, PhD

Aktivita 3 – Augmentace (enhancer) farmakoterapie pomocí nefarmakologických metod – ovlivnění Glutambatergní transmise v cílových oblastech mozku (stimulační metody - rTMS, tDCS)

Stimulační metody jsou nové postupy při léčbě vybraných psychiatrických onemocnění (např. při léčbě farmakorezistentní deprese). Jedná se o neinvazivní, bezbolestné metody využívající principu dlouhodobé potenciace vedoucí k posílení synaptických spojů. Repetitivní transkaniální magnetická stimulace (rTMS) je neurofyziologická technika, která umožňuje indukci proudu v mozkové tkáni pomocí magnetického pole, které prochází měkkými tkáněmi a lebkou bezpečně a bezbolestně. Při rTMS jsou stimuly aplikovány do stejné oblasti mozku několikrát za sekundu nepřetržitě po dobu několika sekund. Mohou se lišit počtem stimulů za sekundu, sílou stimulu, dobou trvání stimulace, intervalem mezi jednotlivými sériemi (train) stimulů, celkovým počtem sérií a celkovým počtem stimulů v daném sezení a polohou mozku vůči cívce.

U pacientů se schizofrenií bývá tato metoda výzkumně ověřována především pro zmírnění sluchových halucinací nebo pro zmírnění dopadu kognitivního deficitu. Výsledky aktuální studií jsou značně nejednotné, u některých skupin pacientů došlo k posílení kognice, jsou ale studie, které žádný efekt na kognici v souvislosti s aplikací rTMS nenalezly. Tato heterogenita výsledků může být způsobena také odlišnou metodologií. U pacientů s bipolární poruchou jsou stimulační metody zatím nejčastěji používány pro zmírnění manických nebo depresivních příznaků. V současnosti se především hledá vhodné místo stimulace, kde by efekt byl dlouhodobý.

Transkraniální stimulace stejnosměrnným proudem (tDCS) moduluje neuronální aktivitu sítí velkého rozsahu, potažmo kortikální excitabilitu, průchodem slabého stejnosměrného proudu (0,5-2 mA) mezi skalpovými elektrodami. Procházející proud ovlivňuje membránové potenciály v závislosti na polaritě a umístění elektrod. Bylo prokázáno, že v případě uložení anody nad nebo přímo na kortex vede podprahová stimulace ke zvýšení spontánní neuronální aktivity, zatímco použití katody vyvolá opačný jev. Krátkodobé změny jsou způsobené patrně nesynaptickými mechanismy, kdy dochází k depolarizaci klidových membránových potenciálů. Na druhé straně dlouhodobý efekt je vysvětlován změnami NMDA-receptorových okruhů, které jsou podobné dlouhodobé potenciaci a dlouhodobé depresi (LTP a LTD, long-term potentiation a long-term depression). Přetrvání efektu tDCS stimulace je do značné míry závislé na intenzitě a trvání stimulace a ukazuje se, že pravidelná aplikace (týdenní) může dále prodloužit trvání efektu stimulace a významně zvýšit pozitivní efekt na behaviorální projevy základního onemocnění.

V souvislosti s posílením kognitivních funkcí bývá jak u pacientů s psychotickým onemocněním nebo s bipolární poruchou stimulována oblast dorzolaterárního prefrontálního kortexu (DLPFC). Nejčastěji bývá měřena úroveň kognitivních funkcí před a po aplikaci stimulačních metod. Kognitivní trénink buď vůbec neprobíhá, nebo probíhá mimo sezení. Ovšem jako nejefektivnější se ukazuje propojení těchto dvou přístupů. Tedy plnění kognitivních úloh přímo při stimulaci, vzniká tak komplexní remediace. V naší studii bychom stimulovali oblast DLPFC, při rTMS by se jednalo o 20 sezení po dobu 4 týdnů. Byla by to vysokofrekvenční stimulace (10Hz). Při tDCS soudobé studie ukazují jako dostačujících 15 sezení ve 3 týdnech při stimulaci 1-2 mA.

Efektivita remediačního programu využívajícího kombinaci stimulačních metod a kognitivního tréninku bude měřena před a po ukončení programu a pak ještě jednou za dalších 6 měsíců s cílem ověřit dlouhodobý efekt tréninku. Opakované vyšetření proběhne pomocí baterie kognitivních testů a také zobrazovacích MRI metod (zejména spektroskopické měření koncentrace glutamátu v prefrontálních oblastech, funkční kon

Zapojené subjekty:

- NUDZ – PhDr. Mabel Rodriguez, PhD; MUDr. Tomáš Novák, PhD.