

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Příspěvek k vyšetření kognitivních funkcí u schizofrenie

Contribution to Assessment of Cognition in Schizophrenia

Mgr. Jiří Michalec

Praha, 2020

Doktorské studijní programy

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Lékařská psychologie a psychopatologie

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.

Školící pracoviště: Psychiatrická klinika 1.LF UK a VFN

Školitel: PaedDr. et PhDr. Pavel Harsa, Ph.D., Ph.D.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

Abstrakt.....	4
Abstract.....	5
1. Úvod.....	6
2. Cíle výzkumu a hypotézy.....	7
3. Metody.....	10
4. Výsledky.....	11
5. Diskuze.....	16
6. Závěr.....	19
7. Literatura.....	22
8. Publikace in extenso.....	25

Abstrakt

Kognitivní deficit je jedním z jádrových příznaků schizofrenního onemocnění u většiny pacientů od první epizody psychózy po celou následující dobu trvání nemoci. Empiricky podložené testové vyšetření kognitivních schopností je tak žádoucí součástí klinické praxe. V českém kontextu donedávna chyběla adaptace baterie MATRICS ve světě standardně používané pro vyšetření kognice u schizofrenie, stejně tak jako test Londýnské věže (ToL) - základní test pro vyšetření exekutivní schopnosti plánování.

Hlavním cílem disertační práce bylo zpřístupnit tyto metody české odborné veřejnosti pro výzkumné i klinické použití. Tento cíl se uskutečnil u ToL i MATRICS baterie zjednodušeně ve dvou krocích: i) byla provedena adaptace české verze ve smyslu překladu testových instrukcí, způsobů administrace a skórování, podnětového materiálu; a ii) byla provedena komplexnější psychometrická studie ToL i MATRICS, v níž byla mimo jiné ověřena validita českých verzí těchto metod k diagnostice kognitivního deficitu u schizofrenie.

Z výsledků vyplývá, že ToL je vhodným nástrojem k diagnostice deficitu plánování obecně, a u pacientů se schizofrenním onemocněním konkrétně, a že schopnost plánování měřena ToL je u pacientů se schizofrenií v průměru až o téměř o jednu standardní odchylku nižší oproti zdravým osobám. Součástí studie je taktéž prezentace českých normativních data. U baterie MATRICS byla konfirmační faktorovou analýzou potvrzena vhodnost 6-faktorového modelu, který odpovídá šesti kognitivním doménám baterie (rychlost zpracování; pozornost/ vigilance; pracovní paměť; verbální učení; vizuální učení; myšlení a řešení problémů). MATRICS baterii lze tedy považovat za vhodnou k diferenciálnímu popisu jednotlivých typů kognitivního deficitu. Výkon v jednotlivých doménách baterie byl u pacientů se schizofrenií významně snížen oproti zdravým jedincům, nejvýrazněji v doméně rychlost zpracování. Sociální kognice měla nízkou rozlišovací schopnost. Zároveň se v rámci konfirmační faktorové analýzy potvrdila také vhodnost 1-faktorového modelu, což svědčí pro možnost použití kompozitního skóru MATRICS baterie jakožto zobecňujícího indexu kognitivního deficitu pacientů se schizofrenií.

Abstract

In majority of schizophrenia patients, from the first episode of psychosis throughout the entire span of the illness, a cognitive deficit is one of the core symptoms. Assessing cognitive performance with empirically based methods is a vital part of clinical practice. Until recently, Czech adaptations of the MATRICS battery (standardly used for assessing cognition in schizophrenia worldwide) and the Tower of London, ToL (a basic test measure of executive planning ability) were absent.

The primary aim of this dissertation thesis was to provide these methods for research and clinical use in Czech professional environment. This goal was achieved with both ToL and MATRICS in two basic steps. Firstly, Czech adaptations of both tests were carried out, namely translation of test instructions and establishment of standard administration and scoring. Secondly, complex psychometric analyses were conducted for both tests, including validation of their Czech versions for the purpose of assessing cognitive impairment in schizophrenia.

The results suggest that ToL is a suitable tool for recognising executive planning deficit in general as well as in schizophrenia patients specifically. Also, the planning ability in schizophrenia patients, as measured by ToL, is one standard deviation below average when compared to healthy subjects. Introducing Czech ToL normative data was also a part of this study. For the MATRICS battery using confirmatory factor analysis, fit of a six-factor model was established, the six factors being: processing speed, attention / vigilance, working memory, verbal learning, visual learning, thinking and problem solving. Therefore, the MATRICS battery can be considered a sufficient tool for differentiation of diverse cognitive profiles. The performance within individual cognitive domains was significantly lower for schizophrenia patients in comparison with healthy subjects, most prominently in processing speed. The social cognition domain had proven to have very low discriminative ability. Furthermore, the applicability of a one-factor model was confirmed as well, which suggests the possibility of using the composite MATRICS score as a generalizing index of cognitive deficit in patients with schizophrenia.

1. Úvod

Kognitivní deficit je jedním z jádrových příznaků schizofrenního onemocnění u většiny pacientů. Jedná se příznak, který je zpravidla přítomen od první epizody psychózy po celou následující dobu trvání nemoci, a který má významný vztah k úrovni psychosociálního fungování pacientů. Kognitivní deficit je zároveň převážně nezávislý na ostatních, klasických příznacích schizofrenního onemocnění jako jsou negativní a pozitivní příznaky.

Empiricky podložené testové vyšetření kognitivních schopností je tak žádoucí součástí klinické praxe. V českém kontextu donedávna chyběla adaptace baterie MATRICS, specificky vytvořené a ve světě standardně používané pro vyšetření kognice u schizofrenie. Stejně tak donedávna chyběl test Londýnské věže (ToL) - základní test pro vyšetření exekutivní schopnosti plánování.

2. Cíle výzkumu a hypotézy

Hlavním cílem předložených studií bylo, vzhledem k dosavadní nedostupnosti českých verzí základních testových metod (MATRICS baterie a ToL) běžně používaných k diagnostice kognitivního deficitu u schizofrenie, zpřístupnit tyto metody české odborné veřejnosti pro výzkumné i klinické použití.

Konkretizace cílů:

1. Standardizace českého testového materiálu ToL, způsobu administrace a způsobů skórování.
2. Ověření validity ToL ve smyslu schopnosti odlišit pacienty se schizofrenií s pravděpodobným deficitem plánování od kontrolní skupiny, a v návaznosti výběr skórovacích systémů s nejlepší rozlišovací schopností pro použití v klinické praxi.
3. Tvorba normativních dat ToL pro vybrané systémy skórování.
4. Standardizace českého testového materiálu MATRICS baterie, způsobu administrace a způsobů skórování.
5. Ověření validity MATRICS baterie ve smyslu schopnosti odlišit pacienty se schizofrenií s pravděpodobným deficitem v jednotlivých kognitivních doménách baterie od kontrolní skupiny.
6. Ověření faktorové struktury MATRICS baterie: vhodnost 1-faktorového a 6-faktorového modelu.

Hypotézy

1. Pacienti se schizofrenií mají deficit schopnosti plánování a měřítko plánování ToL dokáže spolehlivě odlišit pacienty se schizofrenií od zdravých osob.
2. Kompozitní skór MATRICS baterie jakožto zobečňující index kognitivního deficitu u schizofrenie dokáže spolehlivě odlišit pacienty se schizofrenií od zdravých osob.
3. Pacienti se schizofrenií mají deficit vybraných kognitivních funkcí a měřítko těchto kognitivních funkcí v rámci MATRICS baterie (rychlost zpracování; pozornost/ vigilance; pracovní paměť; verbální učení; vizuální učení; myšlení a řešení problémů; sociální kognice) dokážou spolehlivě odlišit pacienty se schizofrenií s příslušným kognitivním deficitem od zdravých osob.
4. Na základě výsledků konfirmační faktorové analýzy jsou 1-faktorový i 6-faktorový model vhodnými modely pro popis struktury MATRICS baterie, a umožňují tak v klinické praxi interpretaci výsledků na základě: i) jak kompozitního skóru baterie (míra obecného kognitivního deficitu u pacientů se schizofrenií); ii) tak na základě jednotlivých kognitivních domén baterie (možnost popisu různých profilů kognitivního deficitu a diferenciatně diagnostické posouzení jednotlivých domén baterie).

Publikace tvořící základ disertační práce

1. **Michalec, J.**, Bezdíček, O., Nikolai, T., Harsa, P., Žaloudková, H., Růžička, E. & Shallice, T. (2014). Standardization of the Czech Version of the Tower of London Test- Administration, Scoring, Validity. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. vol 77/110(5), pp. 596-601. IF 2014= 0,165; **IF = 0.355**
- 2.¹ **Michalec, J.**, Bezdíček, O., Nikolai, T., Harsa, P., Jech, R., Silhan, P., Hyza, M., Růžička, E. & Shallice, T. (2017). Comparative Study of Tower of London Scoring Systems and Normative Data, *Archives of Clinical Neuropsychology*. vol 32(3), pp. 328–338. **IF = 2.226**
3. Bezdíček, O., **Michalec, J.** & Shallice, T. (2019). Londýnská věž (ToL), Schalliceova verze ToL, manuál k testu. Karolinum, Praha.
4. Bezdíček, O., Nikolai, T., **Michalec, J.**, Harsa, P. & Kališová, L. (2015). Komplexní posouzení kognitivních funkcí u nemocných schizofrenií – česká verze standardizovaného nástroje MATRICS. *Česká a slovenská psychiatrie*. vol 111(2), pp. 79-86.
5. Bezdíček, O., **Michalec, J.**, Kališová, L., Kufa, T., Děchtěrenko, F., Chlebovcová, M., Havlík, F., Green, M. F. & Nuechterlein, K. H. (2020). Profile of cognitive deficits in schizophrenia and factor structure of the Czech MATRICS Consensus Cognitive Battery. *Schizophrenia Research*. Publikováno elektronicky před tiskem. **IF = 4.569**

¹ Práce byla v roce 2019 oceněna Národní psychiatrickou cenou profesora Vladimíra Vondráčka.

3. Metody

Popis metodiky a také výsledků se zde soustředí na dvě studie a jejich části, které jsou stěžejní z hlediska ověření formulovaných hypotéz a psychometrické standardizace testů. Konkrétně se jedná o studii č. 2, týkající se ToL, a publikaci č. 5, týkající se baterie MATRICS.

ToL

V rámci studie 2 tvořilo kontrolní skupinu 298 zdravých subjektů získaných nenáhodným výběrem z řad dobrovolníků a zahrnutých do skupiny na základě anamnestických i testových kritérií (úroveň funkčních aktivit, screening kognitivní výkonnosti). Na základě kontrolní skupiny byl ověřován vliv demografických proměnných (věk, vzdělání a pohlaví) na výkon v ToL a byla spočtena normativní data. Dále bylo do studie pro účely validace ve smyslu rozlišovací schopnosti ToL zařazeno 28 pacientů se schizofrenií. Pro účely cross-validace dále 52 pacientů s Parkinsonovou nemocí s mírnou kognitivní poruchou (PN-MKP) a 56 pacientů Parkinsonovou nemocí bez kognitivní poruchy (PN-BKP).

Výkon všech respondentů byl vyhodnocen na základě čtyř skórovacích systémů převzatých ze zahraniční literatury (Shallice, 1982; Krikorian et al., 1994; Anderson et al., 1996) za účelem jejich srovnání a vybrání nejvhodnějšího pro použití v klinické praxi.

Použité statistické metody jsou uvedeny níže v rámci popisu výsledků.

MATRICES baterie

V rámci studie 5 je výzkumný soubor tvořen 67 pacienty se schizofrenií (SCH) a 220 zdravými kontrolami (KS). Cílem bylo ověřit validitu české verze baterie, tj. její rozlišovací schopnost za použití ROC analýzy, a také konfirmační faktorovou analýzou (CFA) ověřit faktorovou strukturu baterie. Za použití CFA byly ověřeny tři faktorové struktury: 1-faktorový a 3-faktorový model obdobně jako ve studii Burtonové et al. (2013) a 6-faktorový model jako navržený Neuchterleinem et al. (2008).

4. Výsledky

ToL

Potenciál měřítka plánování ToL k detekci deficitu plánování u pacientů se schizofrenií byl ověřen tak, že pro srovnání rozdílů čtyř skupin (KS, SCH, PN-MKP, PN-BKP) ve čtyřech proměnných, skórovacích systémech (SH1, SH2, AN, KR) byla použita ANOVA. Výsledky ukázaly mezi skupinami signifikantní rozdíly ve výkonu v ToL podle všech skórovacích systémů. Hodnoty ANOVY F (3,431) byly: 10.16 pro SH1; 24.29 pro SH2; 31.18 pro AN; 17.86 pro KR. Všechny p-hodnoty byly <.001.

Výsledky post-hoc mnohačetných srovnání jsou pro přehlednost uvedeny v tabulce č. 1 níže. Pro post-hoc srovnání byla použita regresní analýza s „dummy“ proměnnými. R² hodnoty byly: 0.07 pro SH1; 0.14 pro SH2; 0.18 pro AN; 0.11 pro KR.

Tabulka č. 1: Rozlišovací schopnost měřítka plánování ToL

	SH1		SH2		AN		KR	
	<i>d</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>p</i>
PN-MKP	0.68	<.001	1.12	<.001	1.29	<.001	0.99	<.001
PN-BKP	0.29	0.05	0.34	0.017	0.37	0.012	0.4	0.009
SCH	0.71	<.001	0.96	<.001	1.07	<.001	0.88	<.001

Poznámka. SH1 a SH2 = systémy skórování ToL dle Shallice (1982); AN = skórovací systém dle Andersona et al. (1996); KR = způsob skórování dle Krikoriana et al. (1994); SCH = pacienti se schizofrenií; PN-MKP = pacienti s Parkinsonovou nemocí s mírnou kognitivní poruchou; PN-BKP = pacienti s Parkinsonovou nemocí bez kognitivní poruchy; d = effect size ve smyslu Cohenova d.

Klinické skupiny byly v rámci této analýzy srovnávány s kontrolní skupinou jakožto referenční skupinou a všechny měly signifikantně nižší výkon oproti KS téměř ve všech skórovacích systémech. Velikost rozdílů (effect size, v tabulce vyjádřeno jako Cohenovo d) mezi KS a jednotlivými klinickými skupinami se však značně lišila. Jak vyplývá z tabulky č. 1, nejvyšší diskriminační validitu měli systémy SH2, KR a AN. Konkrétně stran schopnosti odlišit pacienty se schizofrenií od KS se tedy dle výsledků uvedených v tabulce č. 1 ToL ukázal jako validní nástroj, a pacienti se schizofrenií měli deficit plánování, který lze kvantifikovat jako v průměru až téměř o jednu standardní odchylku nižší schopnost plánování oproti zdravým osobám kontrolní skupiny.

MATRICS baterie

Diskriminační validita baterie MATRICS, tj. její schopnost detekovat pro schizofrenii charakteristický kognitivní deficit, byla ověřena ROC analýzou. Níže v tabulce č. 2 jsou uvedeny její výsledky - hodnoty senzitivity, specificity a velikost oblasti pod ROC křivkou (AUC) pro cut-off skóry s nejvyšší kombinovanou senzitivitou a specificitou. Jsou uvedeny pro kompozitní skór baterie a také pro jednotlivé kognitivní domény baterie.

Tabulka č. 2: Rozlišovací schopnost MATRICS baterie dle ROC analýzy

	<i>SE</i>	<i>SP</i>	<i>AUC</i>	<i>spodní 95% CI</i>	<i>horní 95% CI</i>
Kompozitní skór baterie	.925	.746	.902	.848	.956
Rychlost zpracování	.940	.806	.930	.884	.975
Pozornost / vigilance	.851	.746	.853	.787	.918
Pracovní paměť	.925	.731	.881	.823	.940
Verbální učení	.776	.896	.909	.857	.961
Vizuální učení	.866	.597	.755	.674	.837
Myšlení a řešení problémů	.866	.597	.757	.676	.839
Sociální kognice	.687	.627	.622	.528	.717

Poznámka. SE = senzitivita; SP = specificita; AUC = oblast pod ROC křivkou (area under curve) a CI = interval spolehlivosti; ROC křivka je konstruována tak, že pro všechny jednotlivé cut-off skóry testu spočtené hodnoty SE tvoří souřadnice tohoto cut-offu na ose y a hodnoty SP souřadnice na ose X. Test s hypotetickou ideální rozlišovací schopností má $AUC = 1$, tj plocha pod křivkou je 100% a cut-off skór s maximální kombinovanou SE a SP má hodnoty $SE = 1$ a $SP = 1$.

Z tabulky č. 2 vyplývá, že kompozitní skór baterie, jakožto měřítko obecného kognitivního deficitu u schizofrenie, má vysokou rozlišovací schopnost ($AUC = .902$). Z jednotlivých kognitivních domén má

nejvyšší rozlišovací schopnost výkon v doméně rychlost zpracování, u které je hodnota AUC = .931. Výkon v této doméně je sycen výkony ve třech testech, přičemž nejvyšší diskriminační schopnost z nich připadá na výkon v testu Symboly-kódování BACS (AUC = .896; SE = .925; SP = .761). Vůbec nejnižší rozlišovací schopnost má kognitivní doména sociální kognice (AUC = .667), blíží se spodní hranici 95% intervalu spolehlivosti náhodné rozlišovací schopnosti (tj. AUC = 0.5). Doména sociální kognice je zastoupena jako jediná z baterie zkouškou, která není výkonovým testem, ale je inventářem.

Výsledky konfirmační faktorové analýzy pro 1-, 3- a 6-faktorový model jsou uvedeny v tabulce č. 3. Zde jsou pro přehlednost uvedeny pouze výsledky založené pouze na analýze výkonových testů (tj. zahrnující pouze kognitivní domény bez sociální kognice), což je postup v souladu se zahraničními studii (Delis et al., 2003; Nuechterlein et al., 2008; Eack et al., 2009; Burton et al., 2013). V publikované studii jsou výpočty doplněny také o sociální kognici.

Tabulka č. 3: Konfirmační faktorová analýza struktury MATRICS baterie

	χ^2	df	p-hodnota	SRMR	RMSEA	CFI
1-faktor	64.96	27	<.001	0.06	0.08	0.88
3-faktory	63.38	24	<.001	0.06	0.09	0.88
6-faktorů	44.88	16	<.001	0.05	0.09	0.91

Vhodnost modelu je hodnocena dle doporučení Hu a Bentler (1999). Model je považován za dobrý, když splňuje následující kritéria: Standardized Root Mean Square Residual (SRMR) je nižší než 0.08; Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA) je nižší než 0.06; Comparative index fit (CFI) je vyšší než 0.95. Pro přijatelný model pak platí kritéria: RMSEA nižší 0.06; CFI vyšší 0.9.

Z tabulky č. 3 vyplývá, že konfirmační analýza ukázala u všech tří modelů podobnou vhodnost (fit). Všechny tři modely mají hodnoty RMSEA a CFI okolo přijatelné hranice, zatímco ostatní ukazatele svědčí pro dobrý model.

5. Diskuze

ToL

Z výsledků studie č. 2 vyplynulo, že pacienti se schizofrenií mají deficit plánování a ToL je vhodným měřítkem plánování pro tuto klinickou populaci. Konkrétně byly hodnoceny jednotlivé systémy skórování ToL převzaté ze zahraniční literatury (Shallice, 1982 – systém SH1 a SH2; Krikorian et al., 1994 – systém KR; Anderson et al., 1996 – systém skórování AN). Ze statistického hlediska byly ukazatele schopnosti rozlišit pacienty se schizofreniím onemocněním s pravděpodobným deficitem plánování od kontrolní skupiny srovnatelné pro systémy SH2, AN a KR. Hodnoty Cohenova d se pohybovaly mírně okolo jedné, tj. výkon pacientů se schizofrenií byl oproti kontrolní skupině v průměru nižší o jednu standardní odchylku. S ohledem na tyto zjištění a také na klinickou praxi jsme nakonec doporučili, a zapracovali do finální příručky ToL (studie 3) vydané nakladatelstvím Karolinum, používat skórovací systémy SH2 a KR. Systém skórování AN totiž kombinuje hodnocení rychlosti řešení úloh a přesnosti, v čemž se může do určité míry ztrácet podrobnější informace o povaze deficitu plánování. Naproti tomu SH2 hodnotí pouze rychlost plánování řešení a KR zase přesnost, což umožňuje diferencovanější popis případného deficitu. Pravidla skórování SH2 a KR jsou rovněž snadnější, než je tomu u systému AN. Normativní tabulky proto byly nakonec pro účely použití v klinické praxi vytvořeny pro systém SH2 a KR.

ToL se vzhledem ke zjištěné schopnosti detekovat u pacientů se schizofrenií deficit plánování, a na základě něj je spolehlivě odlišit od zdravých osob (čímž nacházíme evidenci na podporu hypotézy 1), jeví jako vhodné měřítko k doplnění exekutivní domény (přesněji domény nazvané myšlení a řešení problémů) v rámci baterie MATRICS, kde je tato důležitá doména zastoupena pouze jedním testem.

MATRICES baterie

V souladu se zahraničními studii (Delis et al., 2003; Nuechterlein et al., 2008; Eack et al., 2009; Burton et al., 2013) jsme provedli analýzu faktorové struktury baterie také bez zařazení sociální kognice a testu MSCEIT do analýzy. Konfirmační faktorovou analýzou byla ověřena vhodnost (fit) pro 1-, 3- a 6-faktorový model. Všechny tři faktorové modely měly dle ukazatelů obdobný, vhodný fit (čímž nacházíme evidenci na podporu čtvrté hypotézy této práce), mírně vhodnější než zbylé dva byl pak 6-faktorový model odpovídající šesti kognitivním doménám baterie. Tyto výsledky mají přímý dopad na klinickou praxi. V rámci vhodnosti 6-faktorového modelu, který odpovídá šesti kognitivním doménám MATRICS baterie, lze považovat baterii za vhodnou k diferenciálnímu popisu jednotlivých typů kognitivního deficitu (Allen et al., 2009). Zároveň platí, že vysoká vzájemná korelace testů baterie, odrážející se ve vhodnosti 1-faktorového modelu, svědčí pro možnost použití kompozitního skóru MATRICS baterie jakožto zobecňujícího indexu kognitivního deficitu pacientů.

Kompozitní skór baterie MATRICS má zároveň dle výsledků ROC analýzy velmi dobrou schopnost odlišit pacienty schizofrenií od zdravých osob, což podporuje druhou hypotézu této práce, a odráží rovněž skutečnost, že pacienti se schizofrenií mají kognitivní deficit globálnější povahy, a nikoliv pouze deficit jednotlivých či pouze několika málo kognitivních domén zastoupených v MATRICS baterii (Dickinson et al., 2008; Dickinson & Harvey, 2009). To potvrzují rovněž výsledky ROC analýzy pro jednotlivé kognitivní domény baterie. S výjimkou sociální kognice, jejíž rozlišovací schopnost byla sice signifikantní, ale nízká (blížíci se náhodné rozlišovací schopnosti), měl výkon ve všech ostatních kognitivních doménách uspokojivou až velmi dobrou schopnost odlišit pacienty se schizofrenií od zdravých osob (čímž se také nacházíme částečnou evidenci na podporu třetí hypotézy této práce). Nejlepší rozlišovací schopnost pak měla doména rychlost zpracování, což odráží skutečnost, že v této doméně bývá u schizofrenních pacientů nejvýraznější deficit, který potenciálně negativně ovlivňuje i výkon ostatních kognitivních schopností

(Dickinson et al., 2008; Lezak et al., 2012). Výsledky rozlišovací schopnosti české verze baterie MATRICS jsou srovnatelné s daty ze zahraničních studií ať už využívajících přímo baterii MATRICS či jiné testové metody k detekci kognitivního deficitu. Výjimkou je doména sociální kognice, která měla v zahraničních studiích lepší rozlišovací potenciál (Saykin et al., 1991; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Aleman et al., 1999; Touloupoulouand & Murray, 2004; Fioravanti et al., 2005; Harrington et al., 2005; Lee & Park, 2005; Green, 2006; Dickinson et al., 2008; Green et al., 2008; Bora et al., 2009; Kern et al., 2011; McCleery et al., 2014; Glassmire et al., 2019; Zhang et al., 2019).

6. Závěr

Shrnutí závěrů studií

Studie 1 (ToL)

- předkládá české odborné veřejnosti popis standardní české verze ToL, konkrétně testového materiálu, způsobu administrace a ze zahraniční literatury převzatých čtyř způsobů skórování.
- prezentuje výsledky pilotní studie rozlišovací validity ToL jakožto měřítka plánování.

Studie 2 (ToL)

- jedná se o hlavní psychometrickou studii české verze ToL.
- potvrzuje validitu ToL k diagnostice exekutivního deficitu plánování u pacientů se schizofrenií
- prezentuje česká normativní data pro způsoby skórování, která byla vybrána pro klinické použití na základě jejich psychometrických vlastností.

Studie 3 (ToL)

- jedná se o testovou příručku ToL (včetně podnětového materiálu).
- předkládá české odborné veřejnosti, především klinickým psychologům, uceleným a přehledným způsobem ke klinickému použití ToL; jedná se o dovršení standardizace české verze ToL.

Studie 4 (MATRICS baterie)

- představuje české odborné veřejnosti MATRICS baterii: představuje okolnosti a smysl jejího vzniku; popisuje jednotlivé testy baterie a jejich dostupnost či nedostupnost v české verzi; popisuje způsob adaptace v češtině doposud nedostupných testů.

Studie 5 (MATRICS baterie)

- jedná se zatím o hlavní psychometrickou studii české verze MATRICS baterie
- popisuje validitu MATRICS baterie k diagnostice kognitivního deficitu u pacientů se schizofrenií.
- popisuje faktorovou strukturu MATRICS baterie.

Dosažené cíle vzhledem k hypotézám

Hypotéza č. 1: Ve studii 2 jsme našli evidenti podporující naši hypotézu - test Londýnské věže (ToL) dokáže spolehlivě odlišit pacienty se schizofrenií s deficitem plánování od zdravé populace.

Hypotéza č. 2: Ve studii 5 jsme našli podporu pro naši hypotézu, že kompozitní skóre MATRICS zobecňující index kognitivního deficitu dokáže spolehlivě odlišit pacienty se schizofrenií od zdravé populace a že pacienti se schizofrenií mají globální kognitivní deficit.

Hypotéza č. 3: Ve studii 5 jsme našli částečnou podporu naší hypotézu, že pacienti se schizofrenií mají deficit ve vybraných kognitivních funkcích a měřítka těchto kognitivních funkcí v rámci MATRICS baterie (rychlost zpracování; pozornost / vigilance; pracovní paměť; verbální učení; vizuální učení; myšlení a řešení problémů; sociální kognice) dokážou spolehlivě odlišit pacienty se schizofrenií s příslušným kognitivním deficitem od zdravých osob. Všechny rozdíly mezi skupinou pacientů se schizofrenií a kontrolní skupinou byly sice signifikantní ve všech kognitivních doménách, avšak velikost rozdílů, vyjádřená jako velikost oblasti pod ROC křivkou (AUC), byla u domény sociální kognice (zastoupená testem MSCEIT) velmi nízká a blízká spíše náhodné rozlišovací schopnosti.

Hypotéza č. 4: Na základě výsledků konfirmační faktorové analýzy jsme ve studii 5 získali dostatečnou evidenci o konstruktové validitě podporující naši hypotézu, že 1- faktorový i 6-faktorový model jsou oba vhodnými modely pro popis struktury MATRICS baterie, a umožňují tak v klinické praxi interpretaci výsledků na základě jak: i) jak kompozitního skóru baterie (míra obecného kognitivního deficitu u pacientů se schizofrenií); ii) tak na základě jednotlivých kognitivních domén baterie (možnost popisu různých profilů kognitivního deficitu a diferencially diagnostické posouzení jednotlivých domén baterie).

Závěrem si dovolím uvést, že věřím, že publikace, které jsou podkladem této disertační práce, přispějí ke zkvalitnění diagnostické praxe v kontextu klinicko-psychologického vyšetření, a tím i k péči o pacienty se schizofrenií. Jelikož je kognitivní deficit jedním z jádrových příznaků tohoto onemocnění u většiny pacientů, a má přímý vztah k úrovni psychosociálního fungování pacientů, jeho měření by mělo být prováděno co nejvhodnějšími metodami. Baterie MATRICS i ToL vhodnými metodami jsou, jak ukazuje mimo jiné právě i tato práce.

7. Literatura

- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. H. F. & Kahn, R. S. (1999). Memory Impairment in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*. vol 156(9), pp. 1358-1366.
- Allen, A. J., Griss, M. E., Folley, B. S., Hawkins, K. A. & Pearlson G. D. (2009). Endophenotypes in schizophrenia: a selective review. *Schizophrenia Research*. vol 109(1-3), pp. 24-37.
- Anderson, P., Anderson, V. & Lajoie, G. (1996). The Tower of London Test: Validation and standardization for pediatric populations. *Clinical Neuropsychologist*. vol 10(1), pp. 54-65. Retrieved from <https://doi.org/10.1080/13854049608406663>.
- Bora, E., Yucel, M. & Pantelis, C. (2009). Theory of mind impairment in schizophrenia: Meta-analysis. *Schizophrenia Research*. vol 109(1), pp. 1-9.
- Burton, C. Z., Vella, L., Harvey, P. D., Patterson, T. L., Heaton, R. K. & Twamley, E. W. (2013). Factor structure of the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. vol 146(1-3), pp 244-248.
- Delis, D. C., Jacobson, M., Bondi, M. W., Hamilton, J. M. & Salmon, D. P. (2003). The myth of testing construct validity using factor analysis or correlations with normal or mixed clinical populations: lessons from memory assessment. *Journal of the International Neuropsychological Society*. vol 9(6), pp. 936-946.
- Dickinson, D. & Harvey, P. D. (2009). Systemic hypotheses for generalized cognitive deficits in schizophrenia: a new take on an old problem. *Schizophrenia Bulletin*. vol 35(2), pp. 403-414.
- Dickinson, D., Ragland, J.D., Gold, J.M. & Gur, R.C. (2008). General and specific cognitive deficits in schizophrenia: Goliath defeats David? *Biological Psychiatry*. vol 64(9), pp. 823-827.
- Eack, S. M., Pogue-Geile, M. F., Greeno, C. G. & Keshavan M. S. (2009). Evidence of factorial variance of the Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test across schizophrenia and normative samples. *Schizophrenia Research*. vol 114(1-3), pp. 105-109.

- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M. E. & Clare, L. (2005). A Meta-Analysis of Cognitive Deficits in Adults with a Diagnosis of Schizophrenia. *Neuropsychology Review*. vol 15(2), pp. 73-95.
- Glassmire, D. M., Wood, M. E., Ta, M. T., Kinney, D. I. & Nitch, S. R. (2019). Examining false-positive rates of Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV) processing speed-based embedded validity indicators among individuals with schizophrenia spectrum disorders. *Psychological Assessment*. vol 31(1), pp. 120–125.
- Green, M. F. (2006). Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*. vol 67 Suppl 9:3-8, pp. 36-42.
- Green, M. F., Penn, D. L., Bentall, R., Carpenter, W. T., Gaebel, W., Gur, R. C., Kring, A. M., Park, S., Silverstein, S. M. & Heinssen, R. (2008). Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophrenia Bulletin*. vol 34(6), pp. 1211–1220.
- Harrington, L., Siegert, R. J. & McClure, J. (2005). Theory of mind in schizophrenia: A critical review. *Cognitive Neuropsychiatry*. vol 10(4), pp. 249–286.
- Heinrichs, R. W. & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. vol 12(3), pp. 426–445.
- Kern, R. S., Gold, J. M., Dickinson, D., Green, M. F., Nuechterlein, K. H., Baade, L. E., Keefe, R. S. E., Mesholam-Gately, R. I., Seidman, L. J., Lee, C., Sugar, C. A. & Marder, S. R. (2011). The MCCB impairment profile for schizophrenia outpatients: Results from the MATRICS psychometric and standardization study. *Schizophrenia Research*. vol 126(1–3), pp. 124–131.
- Krikorian, R., Bartok, J. & Gay, N. (1994). Tower-of-London Procedure- a Standard Method and Developmental-Data. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. vol 16(6), pp. 840–850.
- Lee, J. & Park, S. (2005). Working Memory Impairments in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Journal of Abnormal Psychology*. vol 114(4), pp. 599–611.

- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler E. D. & Tranel D. (2012). *Neuropsychological assessment*. 5th ed. Oxford University Press.
- McCleery, A., Ventura, J., Kern, R. S., Subotnik, K. L., Gretchen-Doorly, D., Green, M. F., Hellemann, G. S. & Nuechterlein, K. H. (2014). Cognitive functioning in first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) Profile of Impairment. *Schizophrenia Research*. vol 157(1–3), pp. 33–39.
- Nuechterlein, K., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., Essock, S., Fenton, W. S., Frese, F. J., Gold, J. M., Goldberg, T., Heaton, R. K., Keefe, R. S. E., Kraemer, H., Mesholam-Gately, R., Seidman, L. J., Stover, E., Weinberger, D. R., Young, A. S., Zalcman, S. & Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: Test Selection, Reliability, and Validity. *The American Journal of Psychiatry*. vol 165(2), pp. 203-213.
- Saykin, J., Gur, R. C., Gur, R. E., Mozley, D. P., MD; Mozley, L. H., Resnick, S. M., Kester, D. B. & Stafiniak, P. (1991). Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Archives of General Psychiatry*. vol 48, pp. 618-624.
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society London B: Biological Sciences*. vol 298(1089), pp. 199–209.
- Toulopoulouand, T. & Murray, R. M. (2004). Verbal memory deficit in patients with schizophrenia: an important future target for treatment. *Expert Review of Neurotherapeutics*. vol 4(1), pp. 43–52.
- Zhang, H., Wang, Y., Hu, Y., Zhu, Y., Zhang, T., Wang, J., Li, C., Ma, K., Shi, C. & Yu, X. (2019). Meta-analysis of cognitive function in Chinese first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) profile of impairment. *General Psychiatry*. vol 32(3), pp. 1-13.

8. Publikace in extenso

Údaje dle Web of Science ze dne 12. 6. 2020:

19 publikací; H-index = 7; Suma citací = 159 (bez autocitací 146)

2020

Bezdicek, O., **Michalec, J.**, Kalisova, L., Kufa, T., Dechterenko, F., Chlebovcova, M., Havlik, F., Green, M. F., Nuechterlein, K. H. (2020). Profile of cognitive deficits in schizophrenia and factor structure of the Czech MATRICS Consensus Cognitive Battery. *Schizophr Res.* Epub ahead print. **IF = 4.569**

2018

Kalisova, L., Kubinová, M., **Michalec, J.**, Albrecht, J., Madlova, K., Raboch, J. (2018). Cognitive functioning in patients treated with electroconvulsive therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* vol 14, pp. 3025-3031. **IF = 2.228**

Nikolai, T., Bezdicek, O., Markova, H., Stepankova, H., **Michalec, J.**, Kopecek, M., Dokoupilova, M., Hort, J. & Vyhnalek, M. (2018). Semantic verbal fluency impairment is detectable in patients with subjective cognitive decline. *Applied Neuropsychology Adult.* vol 25, pp.448-457. **IF = 1.350**

Kalisova, L., Madlova, K., Albrecht, J., **Michalec, J.**, Kubinova, M. & Raboch, J. (2018). Electroconvulsive Therapy in the Czech Republic. *Journal of ECT.* vol 34, pp. 108-112. **IF = 2.280**

Kalisova, L., Pav, M., Winkler, P., **Michalec, J.** (2018). Quality of care in long-term care departments in mental health facilities across the Czech Republic. *Eur J Pub Health.* Oct 1, vol 28(5), pp. 885-890. **IF = 2.234**

Kalisova, L., **Michalec, J.**, Hadjipapanicolaou, D. & Raboch, J. (2018). Factors influencing the level of self-stigmatisation in people with

mental illness. *International Journal of Social Psychiatry*. vol 64, pp. 374-380. **IF = 1.370**

2017

Michalec, J., Bezdicek, O., Nikolai, T., Harsa, P., Jech, R., Silhan, P., Hyza, M., Ruzicka, E. & Shallice, T. (2017). A Comparative Study of Tower of London Scoring Systems and Normative Data. *Archives of Clinical Neuropsychology*. vol 32, pp. 328-338. **IF = 2.226**

Bezdicek, O., Nikolai, T., **Michalec, J.**, Ruzicka, F., Havrankova, P., Roth, J., Jech, R. & Ruzicka, E. (2017). The Diagnostic Accuracy of Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment Battery Using the Movement Disorder Society Task Force Criteria. *Movement Disorders Clinical Practice*. vol 4, pp. 237-244. **IF = 0.760**

Bezdicek, O., **Michalec, J.**, Vaneckova, M., Klempir, J, Liskova, I., Seidl, Z., Janikova, B., Miovsky, M., Hubacek, J., Diblik, P., Kuthan, P., Pilin, A., Kurcova, I., Fenclova, Z., Petrik, V., Navratil, T., Pelclova, D, Zakharov, S. & Ruzicka, E. (2017). Cognitive sequelae of methanol poisoning involve executive dysfunction and memory impairment in cross-sectional and long-term perspective. *Alcohol*. vol 59, pp. 27-35. **IF = 2.039**

Riegel, K. D., Preiss, M., Ksinan, A., **Michalec, J.**, Samankova, D. & Harsa, P. (2017). Psychometric properties of the Czech version of the Personality Inventory for DSM-5: internal consistency, validity and discrimination capacity of the measure. *Ceskoslovenska Psychologie*. vol 61, pp. 128-143. **IF = 0.333**

Albrecht, J., Kališová, L., Mareš, T., Mádlová, K., **Michalec, J.**, Kubínová, M., Doubek, P., Raboch, J., Anders, M. (2017). Známé mechanismus účinku elektrokonvulzivní léčby? *Čes a slov Psychiatr*. vol 113(6), pp. 268 -277.

2016

Kališová, L., Kubinová, M., **Michalec, J.**, Šimonová, M., Zajícová, M., Mádlová, K., Albrecht, J. (2016). Elektrokonvulzivní terapie a její vliv na kognitivní funkce. *Čes a slov Psychiat.* vol 112(1), pp. 36-43.

Zemanova, N., Bezdicek, O., **Michalec, J.**, Nikolai, T., Roth, J., Jech, R. & Ruzicka, E. (2016). Validity Study of the Boston Naming Test Czech Version. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie.* vol 79, pp. 307-316. **IF = 0.355**

2015

Bezdíček, O., Nikolai, T., **Michalec, J.**, Harsa, P. & Kališová, L. (2015). Komplexní posouzení kognitivních funkcí u nemocných schizofrenií – česká verze standardizovaného nástroje MATRICS. *Čes a slov Psychiatr.* vol 111(2), pp. 79 -86.

Mádlová, K., Kalisová, L., Albrecht, J. & **Michalec, J.** (2015). Historical overview of the use of electroconvulsive therapy: Historický přehled vývoje elektrokonvulzivní terapie. *Ceska a Slovenska Psychiatrie.* vol 111, pp. 306-313.

Nikolai, T., Štěpánková, H., **Michalec, J.**, Bezdíček, O., Horáková, K., Marková, H., Růžička, E. & Kopeček, M. (2015). Tests of verbal fluency, Czech normative study in older patients, Testy verbální fluence, česká normativní studie pro osoby vyššího věku. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie.* vol 78, pp. 292-299. **IF = 0.355**

Bezdicek, O., **Michalec, J.**, Nikolai, T., Havrankova, P., Roth, J., Jech, R. & Ruzicka, E. (2015). Clinical Validity of the Mattis Dementia Rating Scale in Differentiating Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease and Normative Data. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* vol 39, pp. 303-311. **IF = 2.260**

Bezdicek, O., Lukavsky, J., Stepankova, H., Nikolai, T., Axelrod, B. N., **Michalec, J.**, Ruzicka, E. & Kopecek, M. (2015). The Prague Stroop Test: Normative standards in older Czech adults and

discriminative validity for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. vol 37, pp. 794-807. **IF = 1.994**

2014

Michalec, J., Bezdíček, O., Nikolai, T., Harsa, P., Žaloudková, H. & Růžička, E. (2014). Standardization of the Czech version of the Tower of London test - Administration, scoring, validity. *Česká a slovenská Neurologie a Neurochirurgie*. vol 77/110(5), pp. 596-601. **IF = 0.355**

Urbanová, M., Vyhnálek, M., Nikolai, T., **Michalec, J.**, Sheardová, K., Laczó, J., Hudeček, D. & Hort, J. (2014). Validity of Enhanced Cued Recall test in the diagnosis of Alzheimer dementia and behavioral variant of frontotemporal dementia, Validita Testu 16 slov pro diferenciální diagnostiku demence Alzheimerova typu a behaviorální formy frontotemporální demence. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*. vol 77, pp. 576-581. **IF = 0.355**

Bezdíček, O., **Michalec, J.**, Nikolai, T., Štěpánková, H., Panenková, E., Harsa, P., Havránková, P., Roth, J., Kopeček, M. & Růžička, E. (2014). Validity of the Montreal Cognitive Assessment in the detection of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Validita Montrealského kognitivního testu pro detekci mírné kognitivní poruchy u Parkinsonovy nemoci. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*. vol 77, pp. 47-53. **IF = 0.355**

Bezdicek, O., Klempir, J., Liskova, I., **Michalec, J.**, Vaneckova, M., Seidl, Z., Janikova, B., Miovsky, M., Hubacek, J. A., Diblik, P., Kuthan, P., Pilin, A., Kurcova, I., Fenclova, Z., Petrik, V., Navratil, T., Pelcova, D., Ruzicka, E. & Zakharov, S. (2014). Sequelae of Methanol Poisoning for Cognition. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*, vol 77, pp. 320-325. **IF = 0.355**