

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Psychologie

Studijní obor: Lékařská psychologie a psychopatologie



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Mgr. Jiří Michalec

Příspěvek k vyšetření kognitivních funkcí u schizofrenie

Contribution to Assessment of Cognition in Schizophrenia

Disertační práce

Vedoucí závěrečné práce/Školitel: PhDr. et PaedDr. Pavel Harsa, Ph.D. et Ph.D.

Praha, 2020

Prohlášení

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

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

V Praze, 12. 06. 2020

Mgr. Jiří Michalec

Identifikační záznam

MICHALEC, Jiří. Příspěvek k vyšetření kognitivních funkcí u schizofrenie [Contribution to Assessment of Cognition in Schizophrenia]. Praha, 2020. 42 normostran, 5 příloh. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Psychiatrická klinika. PaedDr. PhDr. Pavel Harsa, Ph.D., Ph.D.

Poděkování

Chtěl bych poděkovat svému školiteli PaedDr. PhDr. Pavlovi Harsovi, Ph.D., Ph.D. jednak za odborné vedení a za možnost se vědecky i klinicky rozvíjet v rámci mého pracovního působení na Psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN, a také za dlouholetý přátelský přístup. Také bych chtěl poděkovat svým kolegům doc. Mgr. Ondřeji Bezdíčkovi, Ph.D., Mgr. Tomáši Nikolai, Ph.D. a MUDr. Lucii Kališové, Ph.D. za dlouholetou spolupráci, bez níž by tato práce nemohla vzniknout.

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 diferenciativnímu 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 kompozitivního skóru MATRICS baterie jakožto zobecňujícího indexu kognitivního deficitu pacientů se schizofrenií.

Klíčová slova: kognitivní funkce, schizofrenie, Londýnská věž, MCCB, MATRICS baterie

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.

Key words: cognitive functions, schizophrenia, Tower of London, MCCB, MATRICS Cognitive Consensus Battery

I Teoretická část.....	11
1. Úvod: schizofrenie a měření kognitivních funkcí.....	11
2. Kognitivní deficit u schizofrenie	12
2.1. Prevalence kognitivního deficitu u pacientů se schizofrenií	13
2.2. Vývoj kognitivního deficitu v průběhu onemocnění	13
2.3. Vztah kognitivního deficitu k ostatním (klasičtějším) příznakům schizofrenie	14
2.4. Vztah kognitivního deficitu k úrovni psychosociálního fungování pacientů	16
2.5. Definice vybraných kognitivních funkcí a jejich oslabení.....	17
3. Vybrané metody měření kognitivního deficitu u schizofrenie.....	20
3.1. Srovnání testů inteligence a specifických neuropsychologických testů pro diagnostiku schizofrenie.....	21
3.2. Londýnská věž (ToL)	22
3.3. MATRICS baterie	23
4. Závěr	27
II Výzkumná část.....	28
1. Cíle.....	29
2. Hypotézy	30
3. Komentáře ke studiím vztahujícím se k cílům disertace.....	31
3.1. Studie 1, 2 a 3 (Londýnská věž).....	31
3.1.1. Úvod	31
3.1.2. Metody.....	31
3.1.3. Výsledky	32
3.1.4. Závěr.....	34
3.2. Studie 4 a 5 (MATRICS baterie)	35
3.2.1. Úvod	35
3.2.2. Metody.....	35
3.2.3. Výsledky	36
3.2.4. Závěr.....	38
4. Diskuze	40
4.1. ToL	40
4.2. MATRICS baterie	42
5. Závěr	45
5.1. Shrnutí závěrů studií	45
5.2. Dosažené cíle vzhledem k hypotézám.....	46
Literatura.....	48
Přílohy.....	63

Seznam zkratek

AJ- v anglickém jazyce

AN- skórovací systém ToL dle Andersona et al. (1996)

ANOVA- Analysis of Variance (analýza rozptylu)

AUC- Area under Curve (oblast pod ROC křivkou)

BACS- Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (Krátké vyšetření kognice u schizofrenie)

BVMT-R- Brief Visuospatial Memory Test-Revised (Krátký zrakově-prostorový paměťový test)

CFA- Confirmatory Factor Analysis (Konfirmační faktorová analýza)

CFI- Comparative index fit

CPT- Continuous performance task (Test zaměřené pozornosti)

CPT-IP- Continuous performance task- identical pairs (Test zaměřené pozornosti- identické páry)

CVLT- California Verbal Learning Test (Kalifornský verbální test učení)

DSM- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Diagnostický a statistický manuál mentálních poruch)

ES- Effect size (velikost účinku)

HVLT-R- Hopkins Verbal Learning Test- Revised (Hopkinsův verbální test učení)

KS- kontrolní skupina

KR- Skórovací systém Krikorian

LNS- Letter Number Sequencing (Uspořádání čísel a písmen)

MATRICES- Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia

MCBB- MATRICS Consensus Cognitive Battery

MKN- Mezinárodní klasifikace nemocí

MSCEIT- Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (Test emoční inteligence)

NAB- Neuropsychological Assessment Battery (Baterie pro neuropsychologické vyšetření)

NIMH- National Institute of Mental Health (Amerického národního ústavu pro výzkum měření a léčení)

PANSS- Positive and Negative Syndrome Scale (Škála pozitivních a negativních příznaků schizofrenie)

PN-BKP- pacienti s Parkinsonovou nemocí bez kognitivní poruchy

PN-MKP- pacienti s Parkinsonovou nemocí s mírnou kognitivní poruchou

RAVLT- Rey Auditory Verbal Learning Test (Reyův auditorně-verbální test učení)

RMSEA- Root Mean Square Error of Approximation

ROC - Receiver Operating Characteristic

SE- senzitivita

SP- specifict

SH1- skórovací systém 1 Tol dle Shallice (1982)

SH2- skórovací systém 2 ToL dle Shallice (1982)

SCH- schizofrenie

SRMR- Standardized Root Mean Square Residual

TMT A- Trail Making Test A (Test cesty A)

ToM- Theory of Mind (Teorie mysli)

ToL- Tower of London (Londýnská věž)

ToL-DX- Tower of London-Drexel (Drexelova Londýnská věž)

VSRT- Verbal Selective Reminding Test (Verbální test selektivního upomínání)

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

WCST- Wisconsin Card Sorting Test (Wisconsinský test třídění karet)

WMS III- Wechsler Memory Scale (Wechslerova paměťová škála)

I Teoretická část

1. Úvod: schizofrenie a měření kognitivních funkcí

Zmínky popisující podobné projevy, kterými je schizofrenní onemocnění definováno, existují napříč dlouhou historií. Přelomovým byl rok 1919, kdy dal Emil Kraepelin našemu porozumění schizofrennímu onemocnění jasnější obrysy pojmem demence (dementia) praecox. Přímo pojem schizofrenie se ovšem objevuje až v 50. letech 20. století, kdy Eugen Bleuler navazující na Kraepelina, viděl jádro toho onemocnění ve fragmentovaném myšlení, od toho také název schizofrenie: schiz=rozštěpený; phren=mysl (Ritsner, 2011; Weinberger & Harrison, 2011; McNally, 2016; Henckes, 2019).

Závazná diagnostická kritéria schizofrenního onemocnění jsou definována v aktuálních vydáních DSM (American Psychiatric Association, 2013) a MKN (World Health Organization, 2019). Ta jsou klasicky založena na klinických projevech onemocnění. Jedná se především o symptomy z oblasti pozitivní příznaků (z nichž bývá samostatně vyčleňována dezorganizace myšlení / řeči či chování) a negativních příznaků. Příznaky se musí vyskytovat v určitém množství po určitou dobu a mít vztah ke každodennímu fungování pacienta.

V aktuálních vydáních DSM-5 a MKN-11 je však u schizofrenie nově velký důraz kladen také na kognitivní deficit, který je již rovněž běžně považován za jádrový příznak. Empiricky podložený způsob vyšetření kognitivních funkcí u schizofrenie je tak něco, co pro dobrou klinickou praxi vyžaduje zvláštní pozornost (American Psychiatric Association, 2013; World Health Organization, 2019).

V posledních dekádách zažila významný rozvoj testová diagnostika kognitivních funkcí obecně, a u schizofrenie konkrétně. Testová ve smyslu standardizovaných způsobů administrace i vyhodnocení, které je poměrně snadné se naučit dle příručky a které by mělo být minimálně závislé na klinické zkušenosti a dojmu, tj. s vysokou mírou reliability nezávislé na tom, kdo test administruje. Tyto testy také měří jasně definované psychické procesy, které lze tudíž snáze vztáhnout ke zjištěním například z funkčních zobrazovacích metod mozku. Za všechny ostatní příklady jmenujme například testovou baterii MATRICS, vytvořenou odbornou komisí v letech 2006 až 2008 (Nuechterlein & Green, 2006; Kern et al., 2008; Nuechterlein et al., 2008) a doporučovanou jako zlatý standard pro vyšetření kognitivních funkcí u schizofrenie (více viz níže).

Zaměření následujících kapitol této práce je především na kognitivní deficit u schizofrenních pacientů, jak se projevuje klinicky ve vybraných testech kognitivních funkcí a metodiku testového vyšetření kognice v rámci klinické i výzkumné praxe. Kapitoly 2 a 3 zasazují komentované vlastní studie, které tvoří jádro této disertační práce, do širšího kontextu. Konkrétně druhá kapitola shrnuje dosavadní poznatky o prevalenci kognitivního deficitu u pacientů se schizofrenním onemocněním (kapitola 2.1.); o vývoji kognitivního deficitu v průběhu této nemoci (kapitola 2.2.); o vztahu kognitivního deficitu ke klasickým příznakům schizofrenie (kapitola 2.3.); o vztahu deficitu k psychosociálnímu fungování pacientů (kapitola 2.4.); a stručně definuje vybrané kognitivní funkce a uvádí základní údaje ohledně jejich oslabení u pacientů se schizofrenií (kapitola 2.5.). Kapitola 3.2 a 3.3 pak pojednávají o testových metodách k vyšetření kognitivních funkcí u schizofrenie, konkrétně o baterii MATRICS a testu Londýnská věž.

2. Kognitivní deficit u schizofrenie

Kognitivní deficit je u schizofrenie již delší dobu považován za jeden ze základních (jádrových) symptomů tohoto onemocnění, a nikoliv za epifenomén jiných - klasických - příznaků schizofrenie jako například negativní symptomatiky. Byť samozřejmě poruchy vůle a motivace v rámci negativní symptomatiky ke snížení kognitivní výkonnosti také přispívají. Kognitivní deficit není rovněž považován za vedlejší efekt psychofarmakologické léčby, jak bylo zvažováno dříve (Keefe et al., 2006; Reichenberg et al., 2009). V rámci MKN-11 se u schizofrenie identifikuje především oslabení pozornosti, verbální paměti a sociální kognice (World Health Organization, 2019). V literatuře se ovšem můžeme setkat s daleko širší definicí kognitivního oslabení u schizofrenie, mezi oslabené domény se řadí: pozornost, verbální a neverbální paměť, řeč, psychomotorické tempo, sociální kognice, exekutivní funkce etc. (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Savla et al., 2008; Mesholam-Gately et al., 2009; Goldberg et al., 2011; Marcopulos & Kurtz, 2012; Fatouros-Bergman et al., 2014; Sheffield et al., 2018). Je dobré mít na paměti, že kognitivní domény vždy odpovídají použitým testům, respektive že vycházejí z podoby testových baterií použitých ve výkumech.

2.1. Prevalence kognitivního deficitu u pacientů se schizofrenií

Dle výzkumů se opakovaně potvrzuje, že 75-80% schizofrenních pacientů vykazují klinicky významný kognitivní deficit (přinejmenším jednu standardní odchylku od průměru). Zbytek činí pacienti, jejichž kognitivní výkon se pohybuje v průměru, či dokonce nadprůměru (Palmer et al., 1997; Keefe & Fenton, 2007; Reichenberg et al., 2009; Marcopulos & Kurtz, 2012). Ačkoli tedy existují schizofrenní pacienti, jež nevykazují signifikantní deficit kognitivních funkcí, v literatuře i ve výzkumu je diskutován předpoklad, že zhoršení kognitivního výkonu je pravděpodobné u všech pacientů se schizofrenií, ačkoli se toto zhoršení nemusí projevit klinicky (Wilk et al., 2005; Marcopulos & Kurtz, 2012). Tento předpoklad je založen především na odhadu premorbidní úrovně kognitivního výkonu (Kremen et al., 2000; Holthausen et al., 2002; Reichenberg et al., 2005) a výzkumu jednovaječných dvojčat, kdy se u jednoho z dvojčat schizofrenie rozvíjí a u druhého nikoli (Goldberg et al., 1990).

2.2. Vývoj kognitivního deficitu v průběhu onemocnění

Mnohé výzkumy zaměřující se na vývoj kognitivního deficitu u pacientů se schizofrenií se shodují, že jisté oslabení kognice bylo u těchto pacientů přítomné již před propuknutím nemoci, tj. v prodromální fázi onemocnění, a dokonce i v dětství či dospívání (myšleno u pacientů, u kterých nemoc propukla v dospělosti), je tedy patrné, že důležitou roli v rozvoji kognitivního deficitu hrají taktéž neurovývojové faktory (Fuller et al., 2002; Reichenberg et al., 2010; Fusar-Poli et al., 2012; Kahn & Keefe, 2013; Bora et al., 2014; Bora, 2015).

V této souvislosti se hovoří o takzvané neurovývojové teorii, která naznačuje, že některé genetické a environmentální faktory mohou být určitou predispozicí pro rozvoj schizofrenního onemocnění. Za tyto faktory se považují: opoždění vývoje řeči, opoždění motorického vývoje, oslabení sociálních schopností a genetická predispozice (Rapoport et al. 2005; Kinros et al., 2010).

Důležitým faktem tedy je, že kognitivní deficit existuje u pacientů se schizofrenií, ať už se jedná o pacienty chronické, po první psychotické epizodě, s i bez psychofarmakologické léčby, v remisi a jak bylo zmíněno výše dokonce u osob v potenciálně rizikové skupině pro rozvoj tohoto onemocnění (Neuchterlein et

al., 1992; Albus et al., 1996; Mohamed et al., 1999; Torrey, 2002; Addington et al., 2003).

Dříve se předpokládalo, že kognitivní deficit u pacientů se schizofrenií se s věkem a počtem akutních psychotických epizod prohlubuje, což bylo součástí i původní představy schizofrenie jakožto demence praecox vedoucí v závěru k procesu naprosté deterioraci osobnosti (McNally, 2016; Henckes, 2019). Dle výsledků současných metaanalytických studií (Szöke et al., 2008; Frangou et al., 2008; Shmukler et al., 2015; Bora & Özerdem, 2017) je vývoj kognitivního oslabení u pacientů se schizofrenií stále otázkou diskuze, tj. výsledky těchto studií se mohou značně rozcházet. Souhrnně lze říci, že pacienti se schizofrenií jsou heterogenní skupinou, což se může projevat právě v trajektorii vývoje oslabení kognitivních funkcí. Existují pacienti, jejichž kognitivní výkon zůstává během onemocnění stabilní, nebo se dokonce během času mírně zlepšuje, ale existuje i skupina, u které je naopak patrné prohlubování kognitivního deficitu. Taktéž je třeba podotknout, že se kognitivní výkon jednotlivých pacientů může dynamicky měnit podle fáze onemocnění, ve které se nacházejí (akutní psychóza, remise, etc.). Na zmírnění kognitivního deficitu v určitých kognitivních doménách u pacientů se schizofrenií mohou mít vliv techniky kognitivního tréninku (Kar & Singh, 2019).

2.3. Vztah kognitivního deficitu k ostatním (klasičtějším) příznakům schizofrenie

Klasickými příznaky schizofrenie je myšlena negativní a pozitivní symptomatika. Mezi pozitivní symptomatiku se například dle široce používané škály PANSS (Positive and negative syndrome scale; Škálá pozitivních a negativních příznaků schizofrenie) řadí: bludy, konceptuální dezorganizace, halucinační chování, excitace (hypervigilita, hyperaktivita etc.), velikášství, podezřívavost a hostilita. Mezi negativní symptomatiku: citová oploštělost, emoční stažení, ochuzení vztahů, pasivní/apatické sociální stažení, obtížné abstraktní myšlení, ztráta spontaneity a plynulé konverzace, stereotypní myšlení (Kay et al., 1987). Někdy se můžeme setkat s tím, že se mimo tento dichotomický model symptomů vyřazuje z pozitivních příznaků samostatně třetí oblast- dezorganizace; ve výzkumech se také popisují pro schizofrenii méně specifické okruhy příznaků, a sice manické a depresivní symptomy (Keefe & McEvoy, 2001; Buckley et al., 2009; Harvey et al., 2013).

Opakovaně se v metaanalytických studiích objevuje, že vztah mezi rozsahem kognitivního deficitu a negativními příznaky u pacientů se schizofrenií je signifikantní, ale jedná se o vztah slabý. Podobně je tomu u dezorganizace a rozsahu kognitivního deficitu (tj. kolik je postižených kognitivních domén). U pozitivních příznaků nebyl obdobný vztah jednoznačně prokázán (Nieuwenstein et al., 2001; de Gracia Dominguez et al., 2009; Ventura et al., 2010).

Nieuwenstein a kolektiv se ve své metaanalýze z roku 2001 zaměřili na vztah negativních symptomů, pozitivních symptomů a dezorganizace s exekutivními funkcemi a pozorností odpovědnou za vigilanci. Dle výsledků byl horší výkon v obou kognitivních doménách (testově operacionalizovány použitím WCST- Wisconsin Card Sorting Test; Wisconsin test třídění karet a CPT- Continuous performance task; Test zaměřené pozornosti) signifikantně asociován se závažnějšími negativními příznaky (korelační koeficienty ukazovaly středně silný vztah WCST $r = 0,27$; CPT $r = 0,31$), horší výkon ve WCST byl signifikantně asociován také s příznaky dezorganizace ($r = 0,25$), zatímco pozitivní symptomatika nebyla asociována s výkonem ani v jedné kognitivní doméně (WCST $r = 0,06$; CPT $r = 0,01$).

V metaanalytické studii z roku 2009, kam bylo zahrnuto 58 studií (5009 pacientů), byl měřen vztah mezi symptomy negativními, pozitivními, depresivními, dezorganizací a mírou kognitivního deficitu. Výsledky hovoří o slabém signifikantním vztahu mezi negativními symptomy a dezorganizací s mírou kognitivního deficitu u schizofrenních pacientů. Vztahy se konkrétně pohybovaly od téměř nulové hodnoty průměrného korelačního koeficientu přes nejčastější slabý vztah v rozmezí 0,1 až 0,2, až po nejvyšší hodnoty dosahujících necelých 0,3. Mezi nejsilnější patřil negativní vztah negativní symptomatiky a verbální fluence (průměrná hodnota korelačního koeficientu 0,29). Žádný významný vztah pak nebyl nalezen mezi pozitivními a depresivními symptomy na jedné straně a mírou kognitivního deficitu na straně druhé (de Gracia Dominguez et al., 2009).

Ventura a kolektiv se ve své metaanalýze z roku 2010 zaměřili pouze na pozitivní symptomy a dezorganizaci a hledali jejich vztah k míře kognitivního deficitu u pacientů se schizofrenií, do jejich studie bylo zahrnuto 104 článků s celkovým součtem 8015 pacientů. Dle souhrnných výsledků hovoří o velmi slabém až neexistujícím vztahu pozitivních symptomů k rozsahu kognitivního deficitu ($r = -$

0,04) a signifikantním, ale slabém vztahu dezorganizace k rozsahu kognitivního deficitu ($r = -0,23$).

2.4. Vztah kognitivního deficitu k úrovni psychosociálního fungování pacientů

Psychosociální fungování je multidimenzionálním pojmem, který lze operacionalizovat pomocí různých metod (dotazníky, rozhovor, testy etc.), které se zaměřují na různé aspekty života pacienta (sociální vztahy, finanční nezávislost, profesní uplatnění etc.), a tento způsobem hodnocení může být jak subjektivní, tak objektivní (Bellack et al., 2007).

V literatuře se úroveň psychosociálního fungování pacientů se schizofrenií spojuje především s úrovní sociální kognice, resp. s deficitem v této oblasti. Ačkoli je třeba dodat, že procesy, které se řadí do sociální kognice, jsou procesy komplexní, tj. podílejí se na nich i ostatní kognitivní domény, oslabení v těchto doménách se tak může promítnout i v rámci oslabené sociální kognice (Penn & Roberts, 2013).

Mezi oblasti sociální kognice se řadí (i) schopnost zpracovat a interpretovat emoční výraz druhých, (ii) reagovat na sociální vodítka (jakými jsou gestika, proxemika, paralingvistika etc.), (iii) schopnost přisuzovat psychické stavy jednak sobě, ale především druhým (ToM- theory of mind, teorie mysli) a (iv) schopnost připisovat kauzální příčinu svému jednání, jednání druhých a dalším událostem (atribuční styly) (Goleman, 2006; Penn et al., 2006; Marcopulos & Kurtz, 2012).

Oslabení v těchto oblastech a oslabení v dalších kognitivních doménách může vést: k narušení rodinných vztahů pacienta; ke konfliktům s blízkými, vrstevníky, spolupracovníky; k sociální izolovanosti; k finanční závislosti na rodině, či státu, a v neposlední řadě také k narušení aktivit běžného života (Godbout et al., 2007). Nejčastěji jsou zasaženy u pacientů se schizofrenií aktivity běžného života jako: osobní hygiena, schopnost se vhodně obléci dle počasí a příležitosti, příprava jídla, domácí práce, schopnost vedení domácnosti a financí, nakupování, schopnost cestovat, užívání léku (správné množství ve správnou dobu), péče o druhé (děti, rodiče, zvířata). Také je třeba brát na zřetel, jakou kapacitu má pacient k tomu, aby funkčně prosperoval ve společnosti a zdali ji plně využívá (Godbout et al., 2007; Penn & Roberts, 2013).

Metaanalytická studie z roku 2011 (Fett et al.) udává, že tři ze čtyř výše zmíněných oblastí sociální kognice (vynechány byly atribuční styly, jelikož byla

nalezena pouze jedna studie, která se věnovala této oblasti) byly spojeny s oslabením psychosociálním fungováním pacientů se schizofrenií (průměrná hodnota korelačního koeficientu u schopnosti zpracovat emoční výrazy = 0,31; u schopnosti reagovat na sociální vodítka = 0,41; ToM = 0,48). Psychosociální fungování bylo hodnoceno především dotazníkovou formou subjektivního i objektivního charakteru.

Na základě výše uvedeného tak lze říci, že psychosociální fungování je z výzkumného hlediska těžko uchopitelné, jednak proto, že existuje řada značně rozdílných způsobů testování úrovně psychosociálního fungování, a zároveň je tento pojem úzce spojován se sociální kognicí, která taktéž trpí problematickou testovatelností tohoto konstruktů (Green et al., 2008; Fett et al., 2011). Je však třeba dodat, že úroveň psychosociálního fungování je oblastí, která má pro pacienty se schizofrenií a jejich rodinné příslušníky či pečovatele největší praktický význam.

2.5. Definice vybraných kognitivních funkcí a jejich oslabení

Níže uvádím stručný přehled výzkumných zjištění z literatury pro představu toho, které kognitivní schopnosti a jak závažně bývají u schizofrenního onemocnění oslabeny. Přehled není vyčerpávající, je pro přehlednost a návaznost na metodickou část této práce záměrně uspořádán do šesti oblastí - kognitivních domén - které byly v rámci tvorby MATRICS baterie identifikovány jako klíčové (ve smyslu možného deficitu) pro schizofrenii. Jsou jimi: rychlost zpracování, pozornost/vigilance, verbální a neverbální pracovní paměť, verbální učení, vizuální učení, myšlení a řešení problémů (tj. exekutivní funkce) a sociální kognice (Kern et al., 2008; Nuechterlein, 2008; Bezdíček et al., 2015).

Rychlost zpracování (v AJ processing speed) je úzce svázána s pozorností obecně, je jakýmsi základem, na kterém jsou vystavěny další složky pozornosti, je-li narušena rychlost zpracování podnětu, můžeme uvažovat také o tom, nakolik jsou narušeny/oslabeny další složky pozornosti, a tím kognitivní výkonnost obecně (Lezak et al., 2012). Ve studiích se opakovaně potvrdilo, že rychlost zpracování pacientů se schizofrenií je signifikantně snížena. V rámci běžně používané inteligenční škály WAIS dokonce nejvýrazněji z obsažených subtestů- konkrétně byli pacienti se schizofrenií v subtestu symboly kódování více než o jednu a půl standardní odchylky pomalejší nežli zdravé kontroly (Dickinson et al., 2008; Glassmire et al., 2019).

Pokud se hovoří o oslabení pozornosti u pacientů se schizofrenií, jedná se především o složku pozornosti odpovědnou za vigilanci (v AJ sustained attention), je to schopnost dosáhnout a setrvat soustředěný na daný stimulující podnět po určité době (Parasuraman, 1998; Lezak et al., 2012). Deficit v této kognitivní doméně nabývá různých hodnot, především v závislosti na zvolené testové metodě, ale bylo potvrzeno, že oslabení pozornosti je u pacientů se schizofrenií napříč různými studii vždy větší, nežli jedna standardní odchylka (Fioravanti et al., 2005).

Další oslabenou kognitivní doménou bývá verbální a neverbální pracovní paměť. Pracovní paměť nám umožňuje dočasně uložit potřebné informace tak, abychom jimi například mohli manipulovat v komplexních kognitivních úlohách (Lezak et al., 2012). Pracovní paměť je proto dělena na verbální a neverbální - podle charakteru prezentovaného materiálu, který je třeba uložit. Oslabení verbální a neverbální paměti u pacientů se schizofrenií bývá v rámci studií rovněž výrazné (Cohenovo d se pohybuje kolem 0,8) (Aleman et al., 1999; Lee & Park, 2005).

Verbální učení (v AJ verbal learning) neboli osvojování si verbálního materiálu je nejčastěji testováno seznamy slov (př.: RAVLT- Rey Auditory Verbal Learning Test, Reyův auditorně-verbální test učení; CVLT- California Verbal Learning Test, Kalifornský verbální test učení; VSRT- Verbal Selective Reminding Test, Verbální test selektivního upomínání), verbálním párováním (verbal paired associates; např.: subtest WMS III- Wechsler Memory Scale, Wechslerova paměťová škála) a vybavením příběhu (př.: subtest WMS III) (Goldstein & Hersel, 2000; Lezak et al., 2012; Marcopulos & Kurtz, 2012). Teoreticky tkví tento deficit především v oslabení mechanismu kódování a vyhledávání informace (Aleman et al., 1999). Rozsah oslabení v rámci této kognitivní domény není u pacientů se schizofrenií natolik výrazný jako například u rychlosti zpracování informací, nesporně se ovšem i menší deficit v této doméně u pacientů se schizofreniím onemocněním výrazně promítá do fungování v běžném životě (Saykin et al., 1991; Touloupoulouand & Murray, 2004).

Další oslabenou kognitivní doménou u pacientů se schizofrenií bývá vizuální učení neboli osvojování si vizuálního podnětového materiálu. Oslabení verbálního i neverbálního/vizuálního materiálu u pacientů se schizofrenií bývá v podobné míře jako u pracovní paměti výrazné (Cohenovo d se pohybuje kolem 0,74) (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Aleman et al., 1999; Green, 2006).

Myšlení a řešení problémů (lze taktéž hovořit o exekutivních funkcích) je další oblastí, která bývá u pacientů se schizofrenií zasažena (Bortolon, 2018). Řešení problémů je možno popsat jako schopnost mentálně reprezentovat výchozí pozici, explarovat problémovou situaci, realizovat sérii kroků vedoucích k pozici cílové a evaluovat konkrétní úspěšný či neúspěšný pokus (Newell & Simon, 1972). Základním paradigmatem testování této schopnosti je například test Londýnské věže (ToL), případně test procházení bludišť, který je součástí MATRICS baterie. Některé z klinických příznaků schizofrenie by se mohly přímo zařadit do kategorie oslabení exekutivních funkcí, jsou jimi: úbytek spontaneity, abulie a mentální rigidita (Keefe & McEvoy, 2001; Marcopulos & Kurtz, 2012). Ve výzkumech se opakovaně potvrzuje, že oslabení exekutivních funkcí u pacientů je značné (ES ve smyslu Cohenova d se pohybuje mezi 0,90 - 1,08) (Harrington et al., 2005; Bora et al., 2009).

Sociální kognice je jednou z nejméně výzkumně uchopených domén, ačkoli se jedná o kognitivní doménu, která má pravděpodobně největší psychosociální a funkční dopad na pacienty. Tento trend se v posledních dvou dekadách mění a sociální kognici je věnována větší pozornost (Lane & Nadel, 2000; Marcopulos & Kurtz, 2012). Sociální kognice je dle DSM-5 chápána jako schopnost rozpoznávat emoce (druhých) a schopnost teorie mysli (American Psychiatric Association, 2013). V literatuře popisující deficit sociální kognice u pacientů se schizofrenií se nejčastěji hovoří o oslabení čtyř subdomén (jak bylo popsáno výše), kterými jsou: (i) schopnost zpracovat a interpretovat emoční výraz druhých, (ii) reagovat na sociální vodítka (jakými jsou gestika, proxemika, paralingvistika etc.), (iii) teorie mysli (schopnost přisuzovat psychické stavy jednak sobě, ale především druhým) a (iv) atribuční styly (schopnost připisovat kauzální příčinu svému jednání, jednání druhých a dalším událostem) (Goleman, 2006; Penn et al., 2006; Marcopulos & Kurtz, 2012). Měření této kognitivní domény se jeví být nejvíce problematické, a to především kvůli nesjednocené terminologii, která se v rámci výzkumu užívá, z čehož vyplývá i problematická testovatelnost tohoto konstruktů, i přesto se napříč studiemi můžeme opakovaně setkávat s tvrzením, že sociální kognice je u pacientů se schizofrenií oslabena (Green et al., 2008).

V literatuře se taktéž můžeme setkat s rozčleněním na kognitivní subtypy, nebo kognitivní profily, u pacientů se schizofrenií. Kognitivní profily se nejčastěji určují klastrovacími metodami, jakými je například faktorová analýza. Dle závěrů

metaanalýzy z minulého roku (Green et al., 2019), kam bylo zařazeno 13 klastrovacích studií zabývajících se kognitivními profily u pacientů se schizofrenií, nelze jednoznačně určit počet existujících klastrů/kognitivních profilů, ani je jednoznačně definovat. Autoři komentují, že výsledek metaanalýzy je pravděpodobně projevem velké heterogenity kognitivního oslabení u pacientů se schizofrenií a zároveň růzností klastrovacího metodologického přístupu v rámci jednotlivých studií. Obecně lze říci, že kognitivní deficit je u pacientů se schizofrenií jádrovým symptomem, jak bylo zmíněno výše, nelze však spolehlivě tvrdit, že existují jasněji definované typy profilů kognitivního deficitu, které by byly charakteristické pro schizofrenní onemocnění.

Podrobněji se ještě o povaze kognitivního deficitu pacientů se schizofrenií zmíním v kapitolách níže, a sice ve smyslu psychometrických vlastností (zvláště diskriminační validity) konkrétních testových metod, tj. jednotlivých testů MATRICS baterie a ToL.

Z posledních metanalytických výzkumů je taktéž zjevné, že psychofarmakologická léčba by neměla mít vliv na kognitivní funkce ve smyslu oslabení, ve studiích se jedná především o nejčastěji používaná farmaka, jakými jsou olanzapin, clozapin, risperidon a quetiapin. Tato psychofarmaka naopak mohou kognitivní výkon pacientů se schizofrenií mírně zlepšovat (Woodward et al., 2005; Clissold & Crowe, 2019).

3. Vybrané metody měření kognitivního deficitu u schizofrenie

Kognitivní funkce jsou obecně - a u schizofrenie konkrétně - vyšetřovány za použití standardizovaných testových metod, které mají zpravidla výkonový charakter. Níže pro kontext komentovaných studií, které jsou v druhé části této disertační práce, popisují detailně vybrané testové metody. Jedná se o test Londýnské věže (ToL) a MATRICS baterii, které na základě provedených studií doporučujeme pro standardní vyšetření kognitivních funkcí u pacientů se schizofrenií. Jsou rovněž uvedeny základní psychometrické hodnoty získané ze zahraničních studií vypovídající o rozlišovací schopnosti těchto testů pro detekci kognitivního deficitu u pacientů se schizofrenním onemocněním. Tyto testové metody nebyly většinou do nedávna dostupné v české verzi, nebyla provedena adaptace české verze podnětového materiálu, instrukcí k administraci a skórování, a nebyly publikovány

validační a normativní studie. Zjednodušeně řečeno, zpřístupnit lege artis způsobem tyto testové metody pro českou odbornou veřejnost pro klinické i výzkumné použití, si kladly za cíl studie, k nimž je tato disertační práce komentářem.

3.1. Srovnání testů inteligence a specifických neuropsychologických testů pro diagnostiku schizofrenie

Testy inteligence, konkrétně v českém kontextu v klinické i výzkumné praxi Wechslerova inteligenční škála III (WAIS-III), mají oproti neuropsychologickým bateriím vytvořeným specificky pro danou diagnózu určité nevýhody.

Řada subtestů WAIS-III (analogue jednotlivých testů neuropsychologické baterie) byla vybrána jako součást inteligenční škály do určité míry náhodně, již před více než půl stoletím. První verze Wechslerovy inteligenční škály pochází z 50. let a řada subtestů se objevuje i v současných verzích baterie, ač prošly úpravami (Černochová et al., 2010). Tato skutečnost má řadu důsledků. Problematické například je, že některé ze subtestů WAIS nemají žádný specifický vztah ke kognitivním doménám, které jsou klíčové (nejčastěji oslabené, případně predikující funkční úroveň pacientů) pro schizofrenní onemocnění či obecně pro konkrétní diagnostickou jednotku. Například WAIS-III opomíjí tři velmi důležité kognitivní domény, a to paměť, vizuo-prostorové funkce a exekutivní funkce (Kraus & Keefe, 2007).

Naopak je třeba zmínit, v rámci WAIS-III je dvěma subtesty zastoupena pro schizofrenii klíčová doména rychlost zpracování. Navíc u některých subtestů WAIS-III není jasné, jaké kognitivní domény daný subtest testuje. Často jsou subtesty totiž úlohami komplexními - oproti testům neuropsychologické baterie vytvořené specificky pro danou diagnózu - a při selhání v daném subtestu je tak problematické interpretovat, která konkrétní kognitivní doména je u daného pacienta narušena. Vzhledem k výše uvedenému se pak jako zvlášť problematická jeví interpretace výsledků na základě globálního IQ skóru (případně performačního a verbálního IQ skóru), tj. je velmi neurčité, co IQ skóre jakožto "zhuštěná" informace o kognitivní výkonnosti pacienta vyjadřuje, a také pravděpodobně nevyjadřuje žádnou informaci o případném deficitu v některých z klíčových kognitivních domén, protože tyto nejsou v rámci subtestů měřeny (Lezak, 1988; Ardila, 1999).

3.2. Londýnská věž (ToL)

Paradigma Londýnské věže (v originále Tower of London; ToL) vychází z takzvané Hanojské věže, první verze ToL byla vyvinuta Timem Shallicou v roce 1982. Existuje řada variant testů věží, které byly sestrojeny za různými účely, např.: Tower of Toronto (Saint-Cyr, Taylor & Lang, 1988), Stockings of Cambridge (Owen et al, 1990), The Four Rod ToL (Kafer & Hunter, 1997), The Five Disc ToL (Allport & Ward, 1998), ToL-DX (Culbertson & Zillmer, 2000), ToL-Extended (Raizner et al., 2002) etc. Jednotlivé verze se liší v následujících parametrech:

- a. počet koulí
- b. počet, rozmístění a délka kolíků (= kapacit pojmout určité maximum koulí)
- c. forma administrace (rozdílné instrukce, případně PC/3D varianty)
- d. pravidla přesunu koulí/disků
- e. počet a obtížnost úloh
- f. skórování výkonu v testu

Londýnská věž podle Shallice (1982), které se týká tato disertace, je tedy třídímenzionální test exekutivních funkcí (zaměřující se konkrétně na plánování a řešení problému), svou povahou se řadí mezi mnohotahové úlohy s jasně definovaným problémovým prostorem, ve kterém se jedinec pohybuje (jedná se o algoritmický způsob řešení problému).

Tato verze ToL se skládá ze tří dřevěných kolíků různé výšky a tří barevných koulí stejné velikosti (modré, červené a zelené). V rámci přesunu koulí platí několik pravidel (Shallice, 1982 in Bezdíček et al., 2019):

- 1) Ve stejný čas lze hýbat pouze s jednou koulí.
- 2) Koule lze přesouvat pouze z jednoho kolíku na druhý a nelze je odkládat na stůl nebo mít v ruce najednou více koulí.
- 3) Na nejmenší kolík lze umístit pouze jednu kouli, na střední kolík maximálně dvě a na největší kolík lze umístit maximálně tři koule.
- 4) Na každou úlohu je stanovený určitý počet tahů (který je zároveň minimálním možným počtem tahů, za které lze úlohu vyřešit).

Celkově je testovanému zadáno 13 úloh (1 zácvičná, 12 testových), po každé úloze vrací administrátor koule do výchozí pozice. Pro skórování jsou zásadní dva údaje: počet pokusů a čas řešení každé úlohy. V rámci klinické praxe se doporučuje užití dvou souběžných skórovacích systémů pojmenovaných v manuálu zkratkami

SH2 (vycházející z původních skórovacích systému Shallice; Shallice, 1982) a KR (vycházející ze skorovacího systému Krikoriana; Krikorian et al., 1994). V rámci SH2, který měří zjednodušeně řečeno rychlost plánování, se přiřazují body dle celkového času řešení (3 body: <15 s, 2 body: <30 s, 1 bod: <60 s, 0 bodů: nad 60 s). V rámci KR systému se hodnotí počet pokusů nutný pro vyřešení úlohy (1 pokus= 3 body, 2 pokusy= 2 body, 3 pokusy= 1 bod, pokud není úloha vyřešena třemi pokusy= 0 bodů), zaměřuje se tedy na přesnost řešení (Shallice, 1982; Krikorian et al., 1994; Bezdíček et al., 2019).

Pro více informací o administraci, normách a skórování doporučuji shlédnout Londýnská věž, Shallicova verze ToL, manuál k testu (Bezdíček et al., 2019).

V roce 2017 byla Knappovou a kolektivem publikována metaanalýza zabývající se plánováním a řešením problému u pacientů se schizofrenií. Do metaanalýzy bylo zahrnuto 31 studií, ve kterých byly zvoleny testové metody Tower of London, Tower of Hanoi a Stockings of Cambridge zachycující plánování 1377 pacientů se schizofrenií a 1477 zdravých kontrol. Dalšími proměnnými, podle kterých byly studie do metaanalýzy zařazeny, byly: věk (jednalo se o dospělé pacienty), přítomnost kontrolního vzorku (viz výše) a standardizovaná verze věží se třemi koulemi/disky. Dle výsledků této studie byl nalezen signifikantní rozdíl mezi plánováním u zdravých kontrol a pacientů se schizofrenií (průměrný effect size se pohyboval okolo 0,67, přičemž 95% interval spolehlivosti byl 0,56–0,78). Autoři také diskutují o tom, že deficit v plánování může být pravděpodobně více patrný u úloh, kde je nutné plánovat kroky více dopředu, taktéž dodávají, že nebyla nalezena signifikantní vazba mezi deficitem v plánování a dalšími sociodemografickými a klinickými charakteristikami (Knapp et al., 2017).

3.3. MATRICS baterie

Baterie MATRICS je v češtině ustálený volný překlad anglického MATRICS Consensus Cognitive Battery (ve většině zahraničních studií používá zkratka MCCB). MATRICS je zkratkou konsorcia (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia), které na základě podnětu Amerického národního ústavu pro výzkum měření a léčení (NIMH) vytvořilo tuto baterii za účelem zlepšení způsobů měření kognice u pacientů se schizofrenií - především ve snaze sjednotit metodiku hodnocení efektu psychofarmak potenciálně

zlepšujících kognitivní výkonnost u schizofrenie (Nuechterlein et al., 2008; Kern et al., 2008).

Jedná se o kognitivní baterii, která je ve světě značně užívaná, a to především proto, že se zaměřuje na zhodnocení kognitivních domén, které jsou pro pacienty se schizofrenií klíčové, tj. je očekáváno, že tyto domény budou u pacientů se schizofrenií oslabeny (taktéž spolu minimálně korelují) a zároveň mají vztah k funkční úrovni pacientů. Ke zhodnocení kognice MATRICS baterií dochází za relativně krátkou dobu (cca 75 až 90 minut), a měl by ho být schopen po náležitém zaškolení v administraci a skórování provést i člověk bez větší klinické zkušenosti, což je z klinického i výzkumného hlediska přínosné.

Mezi klíčové kognitivní domény, které MATRICS hodnotí se řadí: rychlost zpracování, pozornost/vigilance, verbální a neverbální pracovní paměť, verbální učení, vizuální učení, myšlení a řešení problémů a sociální kognice (k jejich definici více viz kap. 2.5.) (český překlad názvu kognitivních domén např. viz Bezdíček et al., 2015). Normativní studie české verze MATRICS baterie aktuálně probíhá, ale zatím není dokončena. Některé testy, které jsou součástí baterie, však byly v českém prostředí normovány samostatně dříve.

Rychlost zpracování neboli také mentální rychlost (v AJ processing speed), je v MATRICS zastoupena třemi subtesty, všechny administrovány formou tužka-papír: symboly kódování v BACS (nemá české normy), sémantická fluence (zvířata, má české normy) a test cesty (TMT A, má české normy) (Nuechterlein & Green, 2006; Bezdíček et al., 2015). Symboly kódování- úkolem pacienta je správně přiřadit číslo k danému symbolu dle klíče po dobu 90 vteřin (Nuechterlein & Green, 2006). V rámci sémantické fluence je zadáním pacienta vyjmenovat co nejvíce zvířat ho napadne za jednu minutu (Nikolai et al., 2015). Test cesty A- pacient má za úkol pospojovat očíslované body náhodně rozprostřené na papíře formátu A4 - a to od 1 do 25. Počítán je čas, za který pacient úlohu dokončí (Bezdíček et al., 2012).

V rámci MATRICS je pozornost/vigilance měřena testem CPT-IP (Test zaměřené pozornosti-identické páry, nemá české normy, jedná se o verzi testu vytvořenou speciálně pro baterii MATRICS), který je v různých obměnách používán i v mnohých zahraničních studiích (Marcopulos & Kurtz, 2012; Bezdíček et al., 2015; Bismark et al., 2018). Tento subtest je zadáván PC formou, kdy má pacient za úkol ve třech fázích (nejdříve dvojciferná, poté trojciferná a závěrem čtyřciferná čísla) zmáčknout kurzor ve chvíli, kdy se bezprostředně za sebou na monitoru PC

zobrazí dvě stejná čísla (Nuechterlein & Green, 2006; Bezdíček et al., 2015; Bismark et al., 2018).

Doména verbální a neverbální pracovní paměti je zastoupena dvěma testy: prostorovým rozsahem (subtest WMS III, nemá oficiálně publikované české normy) a uspořádání čísel a písmen (LNS; nemá české normy, jedná se o verzi testu vytvořenou speciálně pro MATRICS baterii) (Nuechterlein & Green, 2006; Bezdíček et al., 2015). V rámci prostorového rozsahu má pacient zopakovat po administrátorovi určitou sekvenci, v jaké se administrátor dotkl předložených kostek. Délka sekvence je narůstající, nejdříve se opakuje sekvence, tak jak ji prezentuje administrátor, poté v opačném pořadí (Tulsky, 2003). V uspořádání čísel a písmen je úlohou pacienta seřadit echoicky prezentovanou řadu čísel a písmen v příslušném pořadí (nejdříve čísla vzestupně, poté písmena dle abecedy), obtížnost sekvencí je taktéž narůstající (Nuechterlein & Green, 2006).

V MATRICS baterii je verbální učení testováno Hopkinsonovým verbálním testem učení (HVLTR, nemá české normy), který sestává ze seznamu 12 slov, která jsou pacientovi opakovány ve třech pokusech, po 25 minutách je ověřeno oddálené vybavení (Benedict et al., 1998; Nuechterlein & Green, 2006; Bezdíček et al., 2015).

Vizuální učení je testováno Krátkým zřetěvením-prostorovým paměťovým testem (BVMT-R, nemá české normy), jehož podstatou je prezentace vizuálního materiálu (šest geometrických tvarů, je třeba si zapamatovat tvar i umístění), tento materiál je prezentován ve třech pokusech, vždy prezentován po dobu 10 vteřin (Benedict, 1997; Nuechterlein & Green, 2006; Bezdíček et al., 2015).

V rámci MATRICS baterie je myšlení a řešení problémů testováno subtestem bludiště z Baterie pro neuropsychologické vyšetření (NAB, Neuropsychological Assessment Battery; nemá české normy, forma tužka-papír). Zadáním je, co možná nejrychleji, projít sérii bludišť při vzestupné obtížnosti (Nuechterlein & Green, 2006; Bezdíček et al., 2015).

Posledním testem MATRICS baterie, který byl přidán dodatečně, je Test emoční inteligence (MSCEIT, Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test; konkrétně dva jeho subtesty: D- řízení emocí a H- řízení emocí ve vztazích, má české normy) měřící sociální kognici (Nuechterlein & Green, 2006; Humpolíček & Slezáčková, 2012; Bezdíček et al., 2015). Dle zahraničních výzkumů se jeví jako dobrým prediktorem psychosociálního fungování (respektive selhávání) pacientů se schizofrenií, ačkoli reflektuje pouze specifickou složku komplexního pojmu sociální

kognice (DeTore et al., 2018). V rámci obou subtestů má pacient za úkol dotazníkovou formou (tužka-papír) posoudit určitou sociální situaci a zhodnotit její řešení na pětibodové škále (velmi účinné, spíše účinné, neutrální, spíše neúčinné či velmi neúčinné) (Humpolíček & Slezáčková, 2012).

Kognitivní profil byl v rámci MATRICS baterie u pacientů se schizofrenií dle výzkumu z roku 2014 (McCleery et al.), kam bylo zařazeno 105 pacientů po první psychotické epizodě, 176 pacientů se schizofrenií- chronických a 300 zdravých kontrol, popsán následovně. Pacienti po první psychotické epizodě a chroničtí pacienti měli obdobně oslabené kognitivní domény, tj. nebyl identifikován rozdíl mezi pacienty po první epizodě a s chronickým onemocněním. Zároveň ovšem jejich kognitivní výkonnost byla oproti kontrolní skupině signifikantně oslabena, a to středně až těžce (cca mezi -1 až -2 SD) napříč všemi kognitivními doménami (více viz níže tabulka č. 1), což potvrzovalo obdobné výsledky ze studie z roku 2011, kam bylo zařazeno 176 pacientů se schizofrenií a schizoafektivní poruchou a 300 zdravých kontrol (Kern et al.).

Tabulka č. 1 Výsledky studie McCleery et al. (2014)

Kognitivní doména MATRICS baterie	první epizoda SCH	chronický průběh SCH	kontrolní skupina
Rychlost zpracování	32.5 (12.7)	33.4 (11.9)	49.7 (10.5)
Pozornost/ vigilance	36.3 (11.7)	38.2 (12.2)	49.4 (10.5)
Pracovní paměť	41.3 (13.8)	35.4 (12.1)	49.7 (10.4)
Verbální učení	39.0 (9.3)	37.7 (8.4)	49.5 (10.4)
Vizuální učení	36.2 (11.2)	38.3 (13.8)	49.5 (10.9)
Myšlení a řešení problémů	38.9 (9.5)	39.3 (8.2)	49.6 (10.2)
Sociální kognice	39.6 (13.1)	36.6 (12.5)	50.3 (10.4)
Kompozitní skóre baterie	30.6 (13.5)	28.6 (12.7)	49.6 (11.1)
Poznámka: je vždy uveden průměrný T-skóre skupiny a v závorce směrodatná odchylka.			

Z čínské metaanalytické studie z roku 2019, do níž bylo zahrnut 56 studií s použitím MATRICS baterie (v součtu 3220 pacientů se schizofrenií a 2972 zdravých kontrol), je patrné, že pacienti se schizofrenií ve všech daných subtestech podali výrazně nižší výkon, nežli zdravé kontroly: kompozitní skóre MATRICS baterie- průměrné Cohenovo $d = -1,60$; rychlost zpracování - průměrné Cohenovo $d = -1,41$; pozornost/vigilance - průměrné Cohenovo $d = -1,40$; verbální a neverbální pracovní paměť- průměrné Cohenovo $d = -1,08$; verbální učení- průměrné Cohenovo $d = -1,04$; vizuální učení- průměrné Cohenovo $d = -1,14$; myšlení a řešení problémů- průměrné Cohenovo $d = -1,04$ a sociální kognice- průměrné Cohenovo $d = -0,38$ (Zhang et al., 2019).

4. Závěr

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 - základní test pro vyšetření exekutivní schopnosti plánování. Následující část této disertace komentuje publikace, které odrážejí adaptaci těchto metod do českého prostředí.

II Výzkumná část

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. 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. 328–338.¹ **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.

1. Cíle

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.

Tento cíl se uskutečnil u ToL i MATRICS baterie zjednodušeně ve dvou krocích. V prvním kroku bylo potřeba provést adaptaci české verze: i) testových pomůcek (podnětového materiálu i skórovacích archů); a ii) manuálu, tj. popisu testových metod, jejich standardní administrace a skórování. Ve druhém kroku pak bylo potřeba provést validační studie ToL i MATRICS baterie a ověřit psychometrické vlastnosti českých verzí těchto metod k diagnostice kognitivního deficitu u schizofrenie. Součástí bylo také provedení normativní studie (u ToL).

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.

2. 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 zobecňující index kognitivního deficitu u schizofrenie dokáže spolehlivě odlišit pacienty se schizofrenií od zdravých osob.
3. Pacienti se schizofrenií mají deficit vybraných kognitivních funkcí 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.
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).

3. Komentáře ke studiím vztahujícím se k cílům disertace

Níže uvedené komentáře ke studiím se pro přehlednost soustředí na ty části studií, které jsou nejdůležitější z hlediska cílů disertace. Nejsou tudíž vyčerpávajícím popisem metodologie a všech výsledků provedených studií. Je uveden vždy jeden komentář k vícero studiím dohromady. Tyto studie totiž dohromady tvoří na sebe navazující celek – jednotlivé kroky v rámci zavádění české verze ToL a MATRICS baterie.

3.1. Studie 1, 2 a 3 (Londýnská věž)

Dosažení cíle 1 až 3: standardizace testových pomůcek a české verze administrace a skórování ToL; validační studie ToL; a normativní studie ToL.

3.1.1. Úvod

Londýnská věž (ToL) je test exekutivních funkcí, konkrétně schopnosti plánování. Ve světě existuje a používá se řada verzí ToL, které se vzájemně liší jak souborem testových úloh, tak systémem administrace a skórování. Námi adaptovaná verze je verzí původní (Shallice, 1982; Michalec et al., 2014; Bezdíček et al., 2019) a její výhodnou pro české prostředí oproti ostatním verzím ToL je, že není licencovaná, a neváže se tak k jejímu užívání nutnost platit poplatky za jednotlivé administrace. Má tak potenciál se stát jedním z běžně používaných testů kognitivních funkcí u širší klinicko-psychologické obce, rovněž mimo kontext vyšetření kognice u pacientů se schizofrenií.

3.1.2. Metody

Přesné rozměry testových pomůcek, nutné k jejich standardizaci a výrobě, nebyly nikde oficiálně publikovány, přičemž jednotlivé verze ToL mají vždy specifické rozměry (např. Drexel; Culbertson & Zillmer, 2001). Informace byly získány na základě emailové komunikace s autorem testu (Shallice, osobní sdělení 2012). Jedná se o dřevěnou pomůcku se třemi kolíky rozdílných velikostí a třemi koulemi rozdílných barev; dále o podnětové karty, na kterých jsou vyobrazeny jednotlivé úlohy (cílové uspořádání koulí na jednotlivých kolících) postupně prezentovány pacientovi.

Dále byly na základě komunikace s autorem testu (Shallice, osobní sdělení 2012) a z dostupných zahraničních studií (Krikorian et al., 1994; Anderson et al., 1996) zjištěny čtyři používané systémy skórování a mírné úpravy způsobů

administrace. Obecně k nim lze říci, že se přiřazují body na základě rychlosti řešení úloh a / nebo na základě přesnosti (bezchybnosti) řešení. Popis způsobu administrace, instrukce pacientovi a systémy skórování byly následně přeloženy do češtiny a byl proveden i zpětný překlad do anglického jazyka.

Výše popsané kroky v rámci standardizace ToL, jakožto jednoho z cílů disertace, a pilotní studie jejich použití byly uskutečněny v rámci studie 1 (podrobný český popis pomůcek, administrace a skórování je součástí elektronické přílohy publikované studie). Pro širší odbornou obec byly pak informace zpřístupněny prostřednictvím publikace 3 – jedná se o kompletní testový soubor ToL, vydaný nakladatelstvím Karolinum (Bezdíček et al., 2019) a obsahující jak testové pomůcky, tak příručku s popisem administrace i skórování.

Studie 2 je pak stěžejní z hlediska psychometrické standardizace testu.

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 byla spočtena normativní data a byl ověřován vliv demografických proměnných (věk, vzdělání a pohlaví) na výkon v ToL. 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 (Shallice, 1982; Krikorian et al., 1994; Anderson et al., 1996) za účelem jejich srovnání a vybrání nejvhodnějšího pro použití v klinické praxi.

3.1.3. Výsledky

Normativní data

Pro účely tvorby normativních tabulek byla potřeba ověřit na kontrolní skupině zdravých osob (KS) vztah demografických proměnných a výkonu v ToL.

Nebyl nalezen signifikantní vztah věku a výkonu v ToL, výkon zachycený v žádném ze skórovacích systému s věkem nekoreloval: SH1: $r(298) = -.11$, $p =$

.066; SH2: $r(298) = -.06$, $p = .269$; AN: $r(298) = -.06$, $p = .295$; KR: $r(298) = -.11$, $p = .069$.

Vliv pohlaví na výkon v ToL byl zjištěn u dvou skórovacích systémů: muži skórovali lépe než ženy v systémech SH1 ($t(296) = 3.80$, $p < .001$; Cohen's $d = 0.44$) a KR ($t(296) = 3.28$, $p = .001$; $d = 0.38$). Jedná se o systémy skórování hodnotící bezchybnost řešení, čas řešení u nich není hodnocen.

Nebyl zjištěn vliv úrovně vzdělání (základní vzdělání a učňovské obory, úplné středoškolské vzdělání, a vyšší vzdělání než úplné středoškolské) na výkon v ToL dle skórovacího systému SH2 ($F(2, 295) = 1.37$, $p = .256$, $R^2 = .00$) a systému AN ($F(2, 295) = 2.26$, $p = .106$, $R^2 = .01$). Úroveň vzdělání však souvisela s výkonem dle systému SH1 ($F(2, 295) = 5.49$, $p = .005$, $R^2 = .03$) a KR ($F(2, 295) = 9.20$, $p < .001$, adjusted $R^2 = .05$). Lidé se základním vzděláním a vyučením měli nižší výkon než lidé s úplným středoškolským vzděláním (SH1: $d = 0.31$; KR: $d = 0.46$) a vyšším než středoškolským (SH1: $d = 0.50$; KR: $d = 0.61$). Mezi lidmi s úplným středoškolským vzděláním a vzděláním vyšším nebyl signifikantní rozdíl ve výkon v ToL.

Pro ověření potenciálních interakcí demografických proměnných byl kontrolní soubor rozdělen dle věku na třetiny (19–47, 48–60, více než 60 let věku) a byla spočtena $3 \times 3 \times 2$ ANOVA (věk \times vzdělání \times pohlaví). Mimo výše uvedené efekty jednotlivých demografických proměnných nebyly zjištěny žádné interakce.

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. 2 níže. Pro post-hoc srovnání byla použita regresní analýza s „dummy“ proměnnými. R^2 hodnoty byly: 0.07 pro SH1; 0.14 pro SH2; 0.18 pro AN; 0.11 pro KR.

Tabulka č. 2: 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 Cohena *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. 2, 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. 2 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.

3.1.4. Závěr

Z výsledků vyplývá, že ToL je nástrojem senzitivním 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. Jsou také prezentována česká normativní data, která jsou důležitá pro stanovení míry odchylky schopnosti plánování, a tak závažnosti případného deficitu.

Londýnská věž se ukazuje jako validní nástroj k detekci deficitu plánování u pacientů se schizofrenií, a lze ji doporučit pro testování k doplnění exekutivní domény v rámci MATRICS baterie, která je zastoupena pouze jedním testem.

3.2. Studie 4 a 5 (MATRICS baterie)

Dosažení cíle 4 až 6: standardizace testových pomůcek a české verze administrace a skórování MATRICS baterie; validační studie MATRICS baterie; ověření vhodnosti 1-faktorového a 6-faktorového modelu pro popis struktury MATRICS baterie.

3.2.1. Úvod

MATRICS baterie v současnosti tvoří mezinárodně zlatý standard ve vyšetření kognitivních funkcí u schizofrenie. Testy v baterii jsou rozděleny do sedmi kognitivních domén (rychlost zpracování; pozornost / vigilance; pracovní paměť; verbální učení; vizuální učení; myšlení a řešení problémů; sociální kognice), které byly pro schizofrenní onemocnění identifikovány jako klíčové (Nuechterlein et al., 2008; Kern et al., 2008). Zavedení české verze baterie pro klinické a výzkumné použití se jeví jako důležitý krok. Podrobněji je baterie MATRICS představena v teoretické části disertace.

3.2.2. Metody

V rámci MATRICS baterie bylo obdobně jako u ToL důležitým prvním krokem provést standardizace české verze testových pomůcek (podnětového materiálu), instrukcí v rámci administrace a způsobu vyhodnocení. MATRICS baterie se skládá z deseti testů. Některé z testů mají podnětový arch, který lze převzít z anglických originálů beze změn. Jedná se o testy BACS: symboly kódování, TMT-A, CPT-IP, WMS-III: prostorový rozsah, LNS, BVMT-R, NAB: bludiště. U těchto testů stačilo provést český a zpětný překlad jejich instrukcí a skórování, přičemž některé z testů již v češtině existovaly – byly vydány dříve jako samostatné testy nebo součást jiné baterie (TMT-A, WMS-III prostorový rozsah).

Nejobtížnější pro adaptaci byl dosud česky nedostupný paměťový test HVLT-R, pro jehož převod jsme potřebovali, podobně jako autoři testu, udělat frekvenční analýzu slov. Frekvenční analýza slov byla důležitá, jelikož pouhým překladem originálního anglického seznamu slov k zapamatování z HVLT-R by mohl být pro českou populaci test buď jednodušší (více frekventovaná slova) nebo

naopak složitější (méně frekventovaná slova) než původní verze HVLT-R. Tím by mohlo dojít ke zkreslení paměťového výkonu v tomto testu. Způsob provedení frekvenční analýzy slov na 41 dospělých, zdravých osobách, je detailněji popsán ve studii 4, kde je rovněž detailně popsán způsob adaptace české verze všech jednotlivých testů MATRICS baterie.

Studie 5 je stěžejní z hlediska psychometrické standardizace české verze MATRICS baterie. Výzkumný soubor je 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).

3.2.3. Výsledky

Diskriminační validita baterie MATRICS

Diskriminační validita baterie MATRICS, tj. její schopnost detekovat pro schizofrenii charakteristický kognitivní deficit, byla ověřena ROC analýzou. Níže v tabulce č. 3 jsou uvedeny její výsledky - hodnoty senzitivity, specificity a velikost oblasti pod ROC křivkou (AUC) pro cut-off skóry s nejvyšší kombinovanou senzitivitou a specifitou. Jsou uvedeny pro kompozitní skór baterie a také pro jednotlivé kognitivní domény baterie.

Tabulka č. 3: 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 = specifická; 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 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 ($AUC = .667$), blížící 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.

Faktorová struktura baterie MATRICS

Výsledky konfirmační faktorové analýzy pro 1-, 3- a 6-faktorový model jsou uvedeny v tabulce č. 4. 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. 4: 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 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.

3.2.4. Závěr

Výsledky konfirmační faktorové analýzy lze interpretovat tak, že 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 se schizofrenií. Kompozitní skór má zároveň dle výsledků ROC analýzy velmi dobrou rozlišovací schopnost, a dokáže tak odlišit pacienty se schizofrenií od zdravých osob na základě jejich kognitivní výkonnosti. Lze tak konstatovat, že tento zobecňující index kognitivního deficitu je vhodný stran jeho senzitivity i specifity k detekci kognitivního deficitu u schizofrenie.

V rámci rozlišovací schopnosti baterie je vhodné ještě podtrhnout, s ohledem na výše zmíněnou vhodnost 1-faktorového modelu, že nejlepší rozlišovací schopnost má výkon v doméně rychlost zpracování a konkrétně v testu Symboly-kódování z BACS. Rychlost zpracování je u schizofrenie nejzávažněji postižená kognitivní doména, o které se uvažuje, že má zásadní vliv také na deficit ostatních kognitivních schopností (Dickinson et al., 2008; Glassmire et al., 2019). O Symbolech-kódování tak lze vzhledem k výše uvedenému uvažovat jako o nejvhodnějším testu baterie pro screening obecné úrovně kognitivního deficitu. Administrace a vyhodnocení testu lze provést do dvou minut. Dále je vhodné podtrhnout nízkou rozlišovací schopnost testu sociální kognice MSCEIT sytícího doménu sociální kognice. Rozlišovací schopnost tohoto testu, resp. domény je jen o něco málo lepší než hod mincí (AUC je v takovém případě 0.5). Sociální kognice je pro schizofrenii a úroveň psychosociálního fungování těchto pacientů zásadní, avšak test MSCEIT se nezdá být vhodným nástrojem měření této schopnosti.

4. Diskuze

4.1. ToL

První tři studie, každá svým nezastupitelným způsobem v celkovém procesu, představují důležité kroky k předložení testu Londýnské věže (ToL) české odborné veřejnosti. ToL je ve světě základním testem exekutivních funkcí, který by neměl chybět ani v běžném instrumentáriu českých klinických psychologů a neuropsychologů.

V první studii byl na základě osobní emailové korespondence s autorem testu (Shallice 2012) standardizován vzhled a rozměry testových pomůcek, způsob administrace a možných způsobů skórování (Shallice, 1982; Krikorian et al., 1994; Anderson et al., 1996). Byla rovněž provedena pilotní studie validity ToL.

Hlavní z hlediska ověření psychometrických vlastností ToL a tvorby normativních dat však byla až studie 2, která si zde zaslouží nejrozsáhlejší diskusi. Jejím cílem bylo zjistit vliv demografických proměnných, jako je věk, pohlaví a úroveň vzdělání na exekutivní schopnost plánování testovanou ToL a vyjádřenou v některém ze čtyř ověřovaných skórovacích systémů (Shallice, 1982; Krikorian et al., 1994; Anderson et al., 1996). Toto ověření bylo nezbytným předpokladem tvorby normativních tabulek, které je nutno korigovat právě pro demografické proměnné, které vliv na výkon mají. Normativní data jsou esenciální pro empiricky podložené použití testových metod v klinické praxi, neboť jedině ony umožňují definovat výkon „normální“ a kvantifikovat jeho případnou deviaci od normy, resp. průměru – a tak umožňují stanovit míru případného kognitivního deficitu.

Ve studii 2 jsme dospěli na základě analýzy výkonu poměrně velkého kontrolního souboru 298 zdravých osob, který měl navíc široký věkový rozsah, ke zjištění, že věk nemá významný vliv na schopnost plánování, ať už je hodnocena kterýmkoliv ze čtyř ověřovaných způsobů – systémů skórování. Toto zjištění je v rozporu s výsledky jiných studií, které poukazují na snižování schopnosti plánování s věkem (například Köstering et al., 2014). Domníváme se, že to může být dáno tím, že úlohy námi použité verze ToL jsou pro zdravou populaci poměrně jednoduché, byť senzitivní pro zachycení deficitu plánování u klinických skupin, a že rozdíly ve výkonu závislé na věku se projevují více až v obtížnějších úlohách.

Demografické proměnné pohlaví a úroveň vzdělání pak na rozdíl od věku ovlivňují schopnost plánování měřenou ToL, konkrétně však pouze některé její aspekty, jak jsou zachyceny v jednotlivých systémech skórování. V rámci skórovacích systémů SH2 a AN, u nichž je primárně skórována rychlost řešení, vliv pohlaví a vzdělání pozorován nebyl. Zjistili jsme však, že ženy mají nižší výkon oproti mužům, a obdobně také lidé se základním a učňovským vzděláním (bez maturity) oproti lidem s úplným středoškolským a vysokoškolským vzděláním, v těch systémech skórování, které hodnotí přesnost řešení úloh (SH1 a KR), tj. zda je úloha správně vyřešena již na první pokus, nebo až na druhý či třetí. Toto zjištění stran vlivu vzdělání na schopnost plánování není překvapivé, avšak ohledně rozdílů mezi muži a ženami jsme dospěli ke zjištění odlišnému například od Krikoriana et al. (1994), který mezi mladými muži a ženami rozdíl nenalezl. Domníváme se, že se jedná o projev kulturní specifičnosti, kdy v našem vzdělávacím systému pravděpodobně existují stereotypy, které vytváří na chlapce větší tlak, aby jednali „promyšleně“ a „racionálně“, zatímco dívkám umožňuje „intuitivnější“ hledání řešení. To by mohlo vést k odlišným strategiím řešení, které volí muži a ženy. Administrace úlohy totiž nedává testovanému žádné vodítko, zda by měl volit řešení přesné („promyšlené“), či rychlé („intuitivní“). Jedná se o zjednodušené vysvětlení a hypotézu s potenciálem pro další zkoumání, které je mimo hlavní zaměření této práce – výkon v ToL má řadu aspektů, které lze pro experimentální účely identifikovat, a jejichž podrobnější analýza by mohla přinést hlubší vhled do toho, v čem přesně rozdíl mezi muži a ženami spočívají. Mimo již zmíněnou rychlost a přesnost správného řešení lze hodnotit například také iniciační čas plánování, než testovaný začne s pomůckou manipulovat, nebo obtížnost jednotlivých úloh z hlediska řady kritérií – například počtu správných cest, kterými lze úlohu vyřešit etc. (Berg et al., 2010; Hinz et al., 2009).

S ohledem na výše uvedená zjištění stran vlivu demografických proměnných jsme byli schopni rozdělit kontrolní soubor u příslušných systémů skórování do podskupin za účelem tvorby normativních tabulek pro klinické použití ToL, což byl jeden z cílů této práce.

Dalším cílem diskutovaným v souvislosti se studií 2 je také zhodnocení rozlišovací schopnosti (validity) ToL pro účely diagnostiky deficitu plánování u pacientů se schizofrenií. Jak vyplynulo z výsledků, pacienti se schizofrenií deficit

plánování trpí a ToL je vhodným měřítkem plánování pro tuto klinickou populaci. Konkrétně byly hodnoceny jednotlivé systémy skórování. Ze statistického hlediska byly ukazatele schopnosti rozlišit pacienty se schizofrenním onemocněním s pravděpodobným deficitem plánování od kontrolní skupiny srovnatelné pro systémy SH2, AN a KR. Hodnoty Cohena 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 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. Pro systém KR byl normativní soubor dvakrát stratifikován – podle pohlaví a podle úrovně vzdělání – jak vyplynulo z ověřování vlivu těchto proměnných na výkon v ToL, jak bylo uvedeno výše.

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.

4.2. MATRICS baterie

MATRICS baterie se na rozdíl od ToL skládá z deseti testů, což znamenalo větší objem práce v souvislosti s jedním z cílů této práce - standardizací české podoby testových pomůcek, instrukcí k administraci a překladem způsobů skórování. U některých z testů baterie byla situace ulehčena tím, že již v české verzi existovaly mimo MATRICS baterii, konkrétně u čtyř: sémantická fluence (zvířata), TMT-A, WMS-III - prostorový rozsah a MSCEIT. Zvláštní pozornost, a samostatnou studii bylo potřeba při tvorbě české verze paměťového testu na seznam slov HVLTR. Podrobnosti o této části adaptace české verze MATRICS baterie jsou uvedeny v publikaci 4, která se kryje s jedním z cílů této disertace.

Další z cílů, týkající se validity české verze MATRICS baterie k diagnostice kognitivního deficitu u pacientů se schizofrenií, pokrývá studie 5, která analyzovala mimo jiné rozlišovací validitu MATRICS baterie a její faktorovou strukturu, která je důležitá pro interpretaci výkonu pacientů v klinické praxi.

Nejprve pár slov o doméně sociální kognice, která je součástí baterie. Jedná se bezesporu o velmi důležitou doménu mající vztah k úrovni psychosociálního fungování pacientů. Nicméně její testová operacionalizace v rámci baterie MATRICS se ukázala, alespoň v české verzi, jako značně problematická. Rozlišovací schopnost této baterie byla velmi nízká, na spodní hranici 95% intervalu spolehlivosti se blíží náhodné rozlišovací schopnosti při hodu mincí (střední hodnota odhadu oblasti pro ROC křivkou byla 62 %). Test sociální kognice MSCEIT je dále na rozdíl od všech ostatních testů baterie inventářem a nikoli výkonovým testem. Pacient si v rámci úlohy vždy přečte modelovou situaci a z nabízených možností vybere tu podle něj nejlépe řešící danou situaci. Test je náročný jednak časově, zásadněji prodlužuje celkovou dobu administrace, ale především klade velké nároky na porozumění ze strany pacientů se schizofrenií, kteří jsou často globálněji kognitivně oslabeni a vykazují také nemalou negativní symptomatiku postihující například motivaci. Opakovaný klinický dojem z administrace testu sociální kognice MSCEIT byl takový, že validita získaných odpovědí je problematická – pacienti například mají tendenci brzy úsilí vzdát a odpovídat více méně náhodně. To se pravděpodobně projevilo také na nízké rozlišovací schopnosti testu. Je otázkou, zda MSCEIT v rámci schizofrenie netestuje více než sociální kognici nespécificky proměnné jako pracovní paměť, tenacitu pozornosti, narušení motivace atp. S ohledem na výsledky naší psychometrické studie a klinické zkušenosti s testem jsme se rozhodli pro klinické účely test MSCEIT a s ním i doménu sociální kognice nepoužívat.

S ohledem rovněž na výše uvedené, ale především v souladu se zahraničními studiemi (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 či obecnější 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 již výše diskutované sociální kognice, 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).

5. Závěr

5.1. 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.

5.2. Dosažené cíle vzhledem k hypotézám

Hypotéza č. 1: Ve studii 2 jsme našli evidentní 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 skóre 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.

Literatura

Aas, M., Dazzan, P., Mondelli, V., Melle, I., Murray, R. M. & Pariante, C. M. (2014). A systematic review of cognitive function in first-episode psychosis, including a discussion on childhood trauma, stress, and inflammation. *Frontiers in Psychiatry*. vol 4, pp. 184. Retrieved from <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2013.00182>.

Addington, J., Brooks, B. L. & Addington, D. (2003). Cognitive functioning in first episode psychosis: initial presentation. *Schizophrenia Research*. vol 62(1), pp. 59–64. Retrieved from [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00340-7](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00340-7).

Albus, M., Hubmann, W., Ehrenberg, C., Forcht, U., Mohr, F., Sobizack, N. & Wahlheim, C. (1996). Neuropsychological impairment in first episode and chronic schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*. vol 18(2–3), pp. 249-255.

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.

Allport, G. & Ward, A. (1997). Planning and problem solving using the five disc Tower of London task. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology: Section A*. vol 50(1), pp. 49-78.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Arlington.

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>.

Ardila, A. (1999). A Neuropsychological Approach to Intelligence. *Neuropsychology Review*. vol 9(3). pp. 117-136.

Bismark, A. W., Thomas, M. L., Tarasenko, M., Shiluk, A. L., Rackelmann, S. Y., Young, J. W. & Light, G. A. (2018). Reverse translated and gold standard continuous performance tests predict global cognitive performance in schizophrenia. *Translational Psychiatry*. vol 8(1), pp. 1-8.

Bellack, A. S. & Hersen, M. (1979). *Research and practice in social skills training*. New York: Plenum Press.

Benedict, R. (1997). *Brief Visuospatial Memory Test–Revised*. PAR. Florida.

Benedict, R., Schretlen, D., Brandt, J. & Groninger, L. (1998). Hopkins verbal learning test - Revised: Normative data and analysis of inter-form and test-retest reliability. *Clinical Neuropsychologist*. vol 12(1), pp. 43–55. Retrieved from <https://doi.org/10.1076/clin.12.1.43.1726>.

Berg, W. K., Byrd, D. L., McNamara, J. P. & Case, K. (2010). Deconstructing the tower: Parameters and predictors of problem difficulty on the Tower of London task. *Brain and Cognition*. vol 72, pp. 472–482.

Bezdiček O., Motak, L., Axelrod, B. N., Preiss, M., Nikolai, T., Vyhnálek, M., Poreh, A. & Růžička, E. (2012). Czech Version of the Trail Making Test: Normative Data and Clinical Utility. *Archives of Clinical Neuropsychology*. vol 27(8), pp. 906–914.

Bezdiček, O., Nikolai, T., Michalec, J., Harsa, P. & Kališová, L. (2015). A comprehensive assessment of neurocognitive function in schizophrenia - MATRICS consensus cognitive battery Czech version. *Ceska a Slovenska Psychiatrie*. vol 111(2), pp. 79–86.

Bora, E., Yucel, M. & Pantelis, C. (2009). Theory of mind impairment in schizophrenia: Meta-analysis. *Schizophrenia Research*. vol 109(1), pp. 1–9. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.12.020>.

Bora, E. (2014). Developmental lag and course of cognitive deficits from the premorbid to postonset period in schizophrenia. *The American Journal Of Psychiatry*. vol 171(3), pp. 369. Retrieved from <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13091283>.

Bora, E. (2015). Developmental trajectory of cognitive impairment in bipolar disorder: Comparison with schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*. vol 25(2), pp. 158–168. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.09.007>.

Bora, E. & Özerdem, A. (2017). Meta-analysis of longitudinal studies of cognition in bipolar disorder: comparison with healthy controls and schizophrenia. *Psychological Medicine*. vol 16, pp. 2753.

Bortolon, C., Macgregor, A., Capdevielle, D. & Raffard, S. (2018). Apathy in schizophrenia: A review of neuropsychological and neuroanatomical studies. *Neuropsychologia*. vol 118(Part B), pp 22–33.

Buckley, P. F., Miller, B. J., Lehrer, D. S. & Castle, D. J. (2009). Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. vol 35(2), pp 383–402. Retrieved from <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn135>.

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. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.02.026>.

Clissold, M. & Crowe, S. (2019). Comparing the effect of the subcategories of atypical antipsychotic medications on cognition in schizophrenia using a meta-analytic approach. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. vol 41(1), pp. 26-42. Retrieved from <https://doi.org/10.1080/13803395.2018.1488952>.

Culbertson, W. C. & Zillmer, E. A. (2001). *Tower of London Drexel University (TOL DX)*. 2. ed., MHS - Multi-Health Systems Inc.

Černochová, D., Goldmann, P., Král, P., Soukupová, T., Šnorek, V. & Havlůj, V. (2010). WAIS-III - Wechslerova inteligenční škála pro dospělé. Hogrefe-Testcentrum. Praha.

Češková, E. (2012). *Schizofrenie a její léčba*. 3rd ed., Praha: Maxdorf -Jessenius, 270 pp.

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.

DeTore, N. R., Mueser, K. T. & McGurk, S. R. (2018). What does the Managing Emotions branch of the MSCEIT add to the MATRICS consensus cognitive battery? *Schizophrenia Research*. vol 197, pp. 414-420. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.018>.

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. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s11065-005-6254-9>.

Frangou, S., Hadjulis, M. & Vourdas, A. (2008). The Maudsley early onset schizophrenia study: cognitive function over a 4-year follow-up period. *Schizophrenia Bulletin*. vol 34(1), pp. 52-59.

Fuller, R., Nopoulos, P., Arndt, S., O'Leary, D., Ho, B. C. & Andreasen, N. C. (2002). Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia. through examination of standardized scholastic test performance. *The American Journal of Psychiatry*. vol 159(7), pp. 1183-1189.

Fusar-Poli, P., Deste, G., Smieskova, R., Barlati, S., Yung, A. R., Howes, O. R., Stieglitz, D., Vita, A., McGuire, P. & Borgwardt, S. (2012). Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*. vol 69, pp. 562-571.

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. Retrieved from <https://doi.org/10.1037/pas0000650>.

Godbout, L., Limoges, F., Allard, I., Braun, C. M. J. & Stip, E. (2007). Neuropsychological and activity of daily living script performance in patients with positive or negative schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*. vol 48(3), pp. 293-302. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2007.01.003>

Goldberg, T. E., Ragland, J. D., Torrey, E. F., Gold, J. M., Bigelow, L. B. & Weinberger, D. R. (1990). Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. vol 47(11), pp. 1066-1072.

Goldstein, G. & Hersen, M. (2000). *Handbook of Psychological Assessment* (Third Edition). Pergamon. ISBN 9780080436456.

Goleman, D. (2006). *Social intelligence*. US: Bantam. ISBN 978-0553803525.

de Gracia Dominguez, M., Viechtbauer, W., Simons, C. J. P., van Os, J. & Krabbendam, L. (2009). Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychological Bulletin*. vol 135(1), pp. 157–171. Retrieved from <https://doi.org/10.1037/a0014415>.

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. Retrieved from <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm145>.

Green, M. J., Girshkin, L., Kremerskothen, K., Watkeys, O. & Quidé, Y. (2019). A Systematic Review of Studies Reporting Data-Driven Cognitive Subtypes across the Psychosis Spectrum. *Neuropsychology Review*. pp. 1-15. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s11065-019-09422-7>.

Gupta, S. & Kulhara, P. (2010). What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. *Indian Journal of Psychiatry*. vol 52(1), pp. 21–27. Retrieved from <https://doi.org/10.4103/0019-5545.58891>.

Harrington, L., Siegert, R. J. & McClure, J. (2005). Theory of mind in schizophrenia: A critical review. *Cognitive Neuropsychiatry*. vol 10(4), pp. 249–286. Retrieved from <https://doi.org/10.1080/13546800444000056>.

Harvey P. (ed). (2013). *Cognitive Impairment in Schizophrenia*. Cambridge: Cambridge University Press. ISBN 9781139003872.

Heinrichs, R. W. & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. vol 12(3), pp. 426–445. Retrieved from <https://doi.org/10.1037/0894-4105.12.3.426>.

Henckes, N. (2019). Schizophrenia Infrastructures: Local and Global Dynamics of Transformation in Psychiatric Diagnosis-Making in the Twentieth and Twenty-First Centuries. *Culture, Medicine, and Psychiatry: An International Journal of Cross-Cultural Health Research*. vol 43(4), pp. 548-573. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s11013-019-09636-7>.

Hinz, A. M., Kostov, A., Kneißl, F., Sürer, F. & Danek, A. (2009). A mathematical model and a computer tool for the Tower of Hanoi and Tower of London puzzles. *Information Sciences*. vol 179, pp. 2934–2947.

Hirsch, S. R. & Weinberger, D. R. (ed). (1995). *Schizophrenia*. London: Blackwood.

Holthausen, E. A., Wiersma, D., Sitskoorn, M. M., Hijman, R., Dingemans, P. M., Schene, A. H. & van den Bosch, R. J. (2002). Schizophrenic patients without neuropsychological deficits: subgroup, disease severity or cognitive compensation? *Psychiatry Research*. vol 112(1), pp. 1–11. Retrieved from [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(02\)00184-1](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(02)00184-1).

Hoonakker, M., Doignon, C. N. & Bonnefond, A. (2017). Sustaining attention to simple visual tasks: a central deficit in schizophrenia? A systematic review. *Annals of the New York Academy of Sciences*. vol 1408(1), pp. 32–45. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/nyas.13514>.

Humpolíček, P. & Slezáčková, A. (2012). *MSCEIT- test emoční inteligence*. Hogrefe- Testcentrum. Praha.

Kafer, K.L. & Hunter, M. (1997). On testing the face validity of planning/problem-solving tasks in a normal population. *Journal of the International Neuropsychological Society*. vol 3, pp. 108-119.

Kahn, R. S. & Keefe, R. S. E. (2013). Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*. vol 70(10), pp. 1107–1112. Retrieved from <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.155>.

Kar, S. K. & Singh, A. (2019). Neuroplasticity and Cognitive Training in Schizophrenia. *Current Behavioral Neuroscience Reports*. vol 6(3), pp. 113. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s40473-019-00178-1>.

Kay, S. R., Fiszbein, A. & Opfer, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. vol 13(2), pp. 261–276. Retrieved from <https://doi-org.ezproxy.is.cuni.cz/10.1093/schbul/13.2.261>.

Keefe, R. & McEvoy J. (ed). (2001). *Negative Symptom and Cognitive Deficit Treatment Response in Schizophrenia*. 1. Washington DC: American Psychiatric Press. ISBN 978-0-88048-785-6.

Keefe, R. S. E., Bilder, R. M., Harvey, P. D., Davis, S. M., Palmer, B. W., Gold, J. M., Meltzer, H. Y., Green, M. F., Miller, D. D., Canive, J. M., Adler, L. W., Manschreck, T. C., Swartz, M., Rosenheck, R., Perkins, D. O., Walker, T. M., Stroup, T. S., McEvoy, J. P. & Lieberman, J. A. (2006). Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology*. vol 31(9), pp. 2033–2046. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301072>.

Keefe, R. S. E. & Fenton, W. S. (2007). How Should DSM-V Criteria for Schizophrenia Include Cognitive Impairment? *Schizophrenia Bulletin*. vol 4, pp. 912-920.

Kern, R. S., Nuechterlein, K., Green, M. F., G., Baade, L. E., Fenton, W. S., F., Gold, J. M., Keefe, R. S. E., Mesholam-Gately, R., K., Mintz, J., Seidman, L. J., Stover, E., S. & Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 2: Co-Norming and Standardization. *The American Journal of Psychiatry*. vol 2, pp. 214.

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.

Stephen R., M. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: Test Selection, Reliability, and Validity. *The American Journal of Psychiatry*. vol 165(2), pp. 203-213.

Kinros, J., Reichenberg, A. & Frangou, S. (2010). The neurodevelopmental theory of schizophrenia: evidence from studies of early onset cases. *The Israel Journal Of Psychiatry And Related Sciences*. vol 47(2), pp. 110–117.

Knapp, F., Viechtbauer, W., Leonhart, R., Nitschke, K. & Kaller, C. P. (2017). Planning performance in schizophrenia patients: a meta-analysis of the influence of task difficulty and clinical and sociodemographic variables. *Psychological Medicine*. vol 47(11), pp. 2002-2016.

Köstering, L., Stahl, C., Leonhart, R., Weiller, C. & Kaller, C. P. (2014). Development of planning abilities in normal aging: Differential effects of specific cognitive demands. *Developmental Psychology*. vol 50(1), pp. 293–303.

Kraus, M. S. & Keefe, R. S. E. (2007). Cognition as an outcome measure in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*. vol 191(50). pp. 46-51.

Kremen, W. S., Seidman, L. J., Faraone, S. V., Toomey, R. & Tsuang, M. (2000). The Paradox of Normal Neuropsychological Function in Schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*. vol 4, pp. 743-752.

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. Retrieved from <https://doi:10.1080/01688639408402697>.

Lane, R. & Nadel, L. (2000). *Neuroscience of emotion*. New York: Oxford University Press. ISBN 019511888X.

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. (1988). IQ: R.I.P. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. vol 10(3). pp. 351-361.

Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler E. D. & Tranel D. (2012). *Neuropsychological assessment*. 5th ed. Oxford University Press.

Marcopulos, B. A. & Kurtz, M. M. (2012). *Clinical neuropsychological foundations of schizophrenia*. New York: Psychology Press, ISBN 02-038-6863-3.

McCleery, A., Ventura, J., Kern, R. S., Subotnik, K. L., Gretchen-Doorly, D., Green, M. F., Helleman, 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. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.039>.

McNally, K. (2016). *A Critical History of Schizophrenia*. 1. UK: Palgrave Macmillan UK. ISBN 978-1-137-45681-6.

Mohamed, S., Paulsen, J. S., O'Leary, D., Arndt, S. & Andreasen, N. (1999). Generalized Cognitive Deficits in Schizophrenia: A Study of First-Episode Patients. *Archives of General Psychiatry*. vol 56(8), pp. 749-754.

Mueser, K. T. & McGurk, S. R. (2004). Schizophrenia. *Lancet*. vol 19:363(9426). pp. 2063–2072.

Newell, A. & Simon, H. (1972). *Human problem solving*. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall. 920 pp.

Nieuwenstein, M. R., Aleman, A. & de Haan, E. H. (2001). Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. Wisconsin Card Sorting Test. Continuous Performance Test. *Journal of Psychiatric Research*. vol 35, pp. 119–125.

Nikolai, T., Štěpánková, H., Michalec, J., Bezdíček, O., Horáková, K., Marková, H., Růžička, E. & Kopeček, M. (2015). Testy verbální fluence, česká normativní studie pro osoby vyššího věku. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. vol 78/111(3), pp. 292-299.

Nuechterlein, K. H., Dawson, M. E., Gitlin, M., Ventura, J., Goldstein, M. J., Snyder, K. S., Yee, C. M. & Mintz, J. (1992). Developmental Processes in Schizophrenic Disorders: longitudinal studies of vulnerability and stress. *Schizophrenia Bulletin*. vol 18(3), pp. 387–425.

Nuechterlein, K. & Green, M. F. (2006). *MCCB, MATRICS Consensus Cognitive Battery, Manual*. The Regents of the University of California.

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.

Owen, A. M., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Polkey, C. E. & Trevor, R. W. (1990). Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia*. vol 28 (10), pp. 1021–1034.

Palmer, B. W., Heaton, R. K., Paulsen, J. S., Kuck, J., Braff, D., Harris, J., Zisook, S. & Jeste, D. (1997). Is It Possible to Be Schizophrenic Yet Neuropsychologically Normal? *Neuropsychology*. vol 3, pp. 437- 446.

Parasuraman R. (Ed.). (1998). *The attentive brain*. MIT Press, Cambridge (MA).

Penn, D. L., Addington, J. & Pinkham, A. (2006). Social Cognitive Impairments. In J. A. Lieberman, T. S. Stroup, & D. O. Perkins (Eds.), *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*, pp. 261-274. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.

Penn, D. L. & Roberts, D. L. (2013). *Social Cognition in Schizophrenia: From Evidence to Treatment*. Oxford University Press.

Raizner, R. D., Song, J. & Levin, H. S. (2002). Raising the ceiling: The Tower of London-Extended Version. *Developmental Neuropsychology*. vol 21(1), pp. 1–14. Retrieved from https://doi.org/10.1207/S15326942DN2101_1.

Rapoport, J. L., Addington, A. M., Frangou, S. & Psych, M. R. C. (2005). The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Molecular Psychiatry*. vol 10(5), pp. 434–449.

Reichenberg, A., Weiser, M., Rapp, M., Rabinowitz, J., Caspi, A., Schmeidler, J., Knobler, H., Lubin, G., Nahon, D., Harvey, P. & Davidson, M. (2005). Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia - Premorbid intellectual decline and risk for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. vol 62(12), pp. 1297–1304.

Reichenberg, A., Harvey, P. D., Bowie, Ch. R., Mojtabai, R., Rabinowitz, J., Heaton, R. K. & Bromet, E. (2009). Neuropsychological Function and Dysfunction in Schizophrenia and Psychotic Affective Disorders. *Schizophrenia Bulletin*. vol 35(5), pp. 1022-1029.

Reichenberg, A. (2010). The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. *Dialogues In Clinical Neuroscience*. vol 12(3), pp. 383–392.

Reichenberg, A., Caspi, A., C., Harrington, H. L., Houts, R., Keeffe, R. S. E., Murray, R. M., Poulton, R. & Moffitt, T. E. (2010). Static and Dynamic Cognitive Deficits in Childhood Preceding Adult Schizophrenia: A 30-Year Study. *The American Journal of Psychiatry*. vol 167(2), pp. 160-169.

Saint-Cyr, J. A., Taylor, A. E. & Land, A. E. (1988). Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain*. vol 111, pp. 941 – 959.

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.

Seidman, L. J., Giuliano, A. J., Meyer, E. C., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Woods, S. W., Bearden, C. E., Christensen, B. K., Hawkins, K., Heaton, R., Keefe, R. S. E., Heinssen, R. & Cornblatt, B. A. (2010). Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis. *Archives Of General Psychiatry*. vol 67(6), pp. 578–588. Retrieved from <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.66>.

Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society London B: Biological Sciences*. vol 298(1089), pp. 199–209.

Shmukler, A.B., Gurovich, I.Y., Agius, M. & Zaytseva, Y. (2015). Long-term trajectories of cognitive deficits in schizophrenia: A critical overview, *European Psychiatry*. vol 30(8), pp. 1002-1010, ISSN 0924-9338.

Simeone, J. C., Ward, A. J., Rottela, P., Collins, J. & Windisch, R. (2015). An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990-2013: a systematic literature review. *BMC Psychiatry*. vol 15(1), pp. 1–14. Retrieved from <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0578-7>.

Szöke, A., Trandafir, A., Dupont, M-E., Méary, A., Schürhoff, F. & Leboyer, M. (2008). Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. vol 192(4), pp. 248-257.

Torrey, E. F. (2002). Studies of individuals with schizophrenia never treated with antipsychotic medications: a review. *Schizophrenia Research*. vol 58(2), pp. 101–115.

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.

Tulsky, D. S. (2003). *Clinical Interpretation of the WAIS-III and WMS-III*. Academic Press.

Ventura, J., Thames, A. D., Wood, R. C., Guzik, L. H. & Helleman, G. S. (2010). Disorganization and reality distortion in schizophrenia: a meta-analysis of the relationship between positive symptoms and neurocognitive deficits. *Schizophrenia Research*. vol 121(1), pp. 1–14.

Walker, E., Kestler, L., Bollini, A. & Hochman, K.M. (2004). Schizophrenia: Etiology and Course. *Annual Review of Psychology*. vol 55(1), pp. 401-430.

Weinberger, D. R. & McClure, R. K. (2002). Neurotoxicity, neuroplasticity and magnetic resonance imaging morphometry: What is happening in the schizophrenic brain? *Archives of General Psychiatry*. vol 59(6), pp. 553-558.

Wilk, Ch. M., Gold, J. M., McMahon, R. P., Humber, K., Iannone, V. N. & Buchanan, R. W. (2005). No, It Is Not Possible to Be Schizophrenic Yet Neuropsychologically Normal. *Neuropsychology*. vol 6, pp. 778-786.

Woodward, N., Purdon, S., Meltzer, H. & Zald, D. (2005). A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. vol 8(3), pp. 457–472. Retrieved from <https://doi.org/10.1017/S146114570500516X>.

World Health Organization. (2019). *International classification of diseases for mortality and morbidity statistics* (11th Revision). Retrieved from <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.

Wölwer, W. & Gaebel, W. (2002). Impaired Trail-Making Test-B performance in patients with acute schizophrenia is related to inefficient sequencing of planning and acting. *Journal of Psychiatric Research*. vol 36(6), pp. 407.

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. Retrieved from <https://doi.org/10.1136/gpsych-2018-100043>.

Přílohy

Příloha 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**

Příloha 2

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**

Příloha 3

Bezdíček, O., **Michalec, J.** & Shallice, T. (2019). *Londýnská věž (ToL), Schalliceova verze ToL, manuál k testu*. Karolinum, Praha.

Příloha 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.

Příloha 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**