

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. lékařská fakulta



DISERTAČNÍ PRÁCE

Praha, 2021

Veronika Voráčková

Doktorský studijní program v biomedicíně

Univerzita Karlova v Praze

Disertační práce

**NEUROKOGNITIVNÍ PROFILY
PŘÍBUZNÝCH PACIENTŮ S PSYCHOTICKÝM ONEMOCNĚNÍM**

**NEUROCOGNITIVE PROFILES FROM RELATIVES OF PATIENTS
WITH PSYCHOTIC ILLNESS**

Obor: Neurovědy

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

Školící pracoviště: Národní ústav duševního zdraví

Autor: Mgr. Veronika Voráčková

Školitel: prof. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala 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. Prohlašuji, že odevzdaná tištěná verze práce a verze elektronická nahraná do Studijního informačního systému (SIS 3.LF UK) jsou totožné.

V Praze, dne

Mgr. Veronika Voráčková

Podpis

Identifikační záznam:

Voráčková, Veronika. *Neurokognitivní profily příbuzných pacientů s psychotickým onemocněním. [Neurocognitive profiles of relatives of patients with psychotic illness]*. Praha, 2021. 81, počet příloh 1. Disertační práce. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Ústav 3. LF UK 2021. Školitel prof. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.

Klíčová slova: schizofrenie, kognitivní deficit, high-risk, endofenotyp, neuropsychologie, triple network dysfunction

Keywords: schizophrenia, cognitive deficit, high-risk, endophenotype, neuropsychology, triple network dysfunction

Poděkování autora:

- ❖ prof. MUDr. Pavlovi Mohrovi, Ph.D. za odborné vedení a všestrannou pomoc při realizaci projektu
- ❖ celému týmu realizujícímu projekt ESO (Early-Stage Schizophrenia Outcome), jmenovitě MUDr. Filipovi Španielovi, Ph.D. a neurokognitivní části: PhDr. Mabel Rodriguez Ph.D., Mgr. Anetě Dorazilové, Mgr. Juraji Jonášovi a Mgr. Petře Šustové
- ❖ kolegům a spolupracovníkům při realizaci projektu, jmenovitě především MUDr. Pavlovi Knytlovi
- ❖ týmu oddělení psychotických poruch Národního ústavu duševního zdraví, jmenovitě MUDr. Miroslavu Kopečkovi Ph.D.
- ❖ kolegům z NUDZ za odborné konzultace, spolupráci a především velkou podporu, jmenovitě MUDr. Monice Klírové Ph.D. a MUDr. Tomášovi Novákovi Ph.D. a celému neurostimulačnímu týmu (MUDr. Jiří Renka, MUDr. Lenka Kostýlková, MUDr. Martin Hejzalr, MUDr. Olga Laskov).

Obsah

Souhrn.....	8
Summary.....	10
Seznam zkratek.....	12
Úvod.....	14
Schizofrenie a kognitivní deficit.....	17
Definice a charakteristika kognitivního deficitu u schizofrenie.....	17
Rychlost zpracování informací.....	17
Pozornost.....	18
Pracovní paměť.....	18
Paměť a učení.....	19
Verbální fluence.....	21
Exekutivní funkce.....	22
Obecné intelektové schopnosti.....	23
První epizody.....	24
Průběh.....	25
Teorie vzniku kognitivního deficitu.....	25
Triple network dysfunction.....	26
Zobrazovací nálezy u kognitivního deficitu.....	28
Strukturální změny.....	28
Funkční změny.....	28
Biochemické abnormality.....	29
Genetické souvislosti kognitivního deficitu.....	30
Podobnosti kognitivního deficitu.....	30
Kognitivní deficit a funkční schopnosti.....	31
Měření kognitivního deficitu u schizofrenie.....	32
Léčba kognitivního deficitu u schizofrenie.....	34
Endofenotypy schizofrenie.....	35

Neurokognitivní změny.....	36
Neurokognitivní změny u příbuzných pacientů.....	36
Neurokognitivní změny u jedinců ve vysokém riziku (high-risk).....	37
Další zvažované endofenotypy schizofrenie.....	37
Experimentální část.....	39
Cíle výzkumné práce.....	39
Hypotézy.....	39
Výzkumný soubor.....	39
Výzkumný design.....	40
Kognitivní testování.....	40
Spektroskopie.....	44
Statistická analýza.....	45
Kognitivní skóry.....	45
Deskriptivní statistika a porovnání výzkumných skupin.....	45
Kognitivní subtypy u sourozenců.....	45
Přehled dosažených výsledků.....	46
Studijní soubor.....	46
Rozdíly mezi skupinami.....	48
Kognitivní subtypy u sourozenců.....	51
Spektroskopie.....	53
Diskuze.....	56
Kognitivní profil jako endofenotyp.....	60
Závěr.....	65
Přehled literatury.....	66

Souhrn

Schizofrenie je závažné psychické onemocnění, které výrazně zasahuje do života pacientů. Těžkosti spojené s návratem k běžnému životu jako je samostatnost, udržování sociálních kontaktů, vzdělávání či návrat k zaměstnání, často souhrnně nazývané funkční schopnosti, se do značné míry odvíjí od podoby jednoho ze základních příznaků, tedy kognitivního deficitu. Jisté neurokognitivní změny nacházíme u většiny pacientů, podoba deficitu je však velmi proměnlivá. Může se jednat o mírný pokles výkonu, ale také o globální deficit zasahující do širokého spektra běžných denních aktivit. Kognitivní deficit je dle výzkumů dobře rozpoznatelný již v prodromálním období a často přetrvává i po odeznění akutní fáze.

Včasná detekce příznaků psychotického onemocnění a s tím související vhodná intervence může zmírnit negativní dopad plně rozvinuté epizody.

I přes stále rostoucí množství informací ohledně rizik genetických či přítomných v prostředí, zůstává etiologie tohoto onemocnění stále nejasná. Pozornost je v současnosti věnována hledání endofenotypů, tedy dědičných znaků spojených s onemocněním. Výzkum tak bývá často zaměřen na rizikové, tzv. high-risk skupiny, ať už jsou to jedinci, u nichž už se v menší míře vyskytují příznaky psychotického onemocnění, nebo se jedná o příbuzné pacientů se stejným genetickým základem. Do high-risk skupiny tak patří i sourozenci, kteří sdílí nejen genetické předpoklady, ale také většinou stejné rodinné a socioekonomické zázemí.

Mezi výsledky studií věnujících se zmapování kognitivního deficitu u schizofrenie stále panuje značná heterogenita. I z toho důvodu je úvodní část práce věnovaná přehledu získaných informací o jednotlivých kognitivních doménách, podob jejich oslabení u schizofrenie, ale také jejich neurobiologickým korelátům. Dále předkládám doposud popsanou podobu kognitivního deficitu na počátku onemocnění a usiluji o zmapování jeho dalšího vývoje. Shrnuji teorie vztahující se k jeho vzniku a propojuji je s nálezy zobrazovacích metod. Zvláštní část je také věnována výzkumu endofenotypů tohoto onemocnění, a to nejen se zaměřením na kognitivní deficit.

V experimentální části se zaměříme na kognitivní profily pacientů s psychotickým onemocněním a jejich zdravých sourozenců. Primárním cílem předkládaní studie tak bylo přispět k důkazům, že kognitivní deficit může být endofenotypem schizofrenie. Výzkumný soubor tvořily čtyři skupiny: pacienti s první epizodou psychotického onemocnění, sourozenci těchto pacientů a dvě kontrolní skupiny. Všem byla administrována rozsáhlá baterie neuropsychologických testů, jež mapovaly výkon v jednotlivých doménách: pozornost, paměťové schopnosti (verbální, vizuální, pracovní), rychlost zpracování informací a exekutivní funkce. Naše výsledky potvrzují data soudobých výzkumů, a sice že výkon sourozenců je celkově oslaben oproti výkonu kontrolní skupiny, nicméně toto oslabení nedosahuje hloubky deficitu, tak jako je tomu u pacientů. Další analýzy prokázaly také podobnost

kognitivních profilů mezi pacienty a jejich sourozenci. Dílčím cílem bylo ověřit, zda tyto kognitivní deficity mohou mít souvislost s metabolickými změnami, měřenými pomocí protonové magnetické spektroskopie, v hlavních uzlech salientní sítě, tedy v oblasti předního cingula (ACC) a insuly (In). Vycházeli jsme z teorie triple network dysfunction, jež předpokládá původ kognitivního deficitu v antikorelační aktivitě této sítě. I přes určitý trend v oblasti ACC spojený s výkonem v pracovní paměti nedosahují data dostatečné statistické významnosti. Nicméně naše výsledky potvrzují, že kognitivní oslabení je přítomno u zdravých příbuzných pacientů s psychotickým onemocněním a splňuje tak jeden ze základních charakteristik endofenotypu.

Summary

Schizophrenia is a severe mental disorder that significantly impairs patients' lives. Problems with returning to normal functioning, such as self-reliance, social life, academic or work performance are largely due to severity of one of the major symptoms, cognitive deficit. Some neurocognitive changes can be observed in most of the patients; however, the form of deficit varies greatly. It can be a mild reduction in performance or a global deficit affecting wide range of routine daily activities. Research showed that cognitive deficit can be clearly found even in prodromal phase and often persists beyond acute phase. Early detection of psychotic symptoms and timely intervention can mitigate negative impact of full-blown illness.

Despite the growing amount of information on genetic or environmental risks, etiology of schizophrenia remains still poorly understood. Currently, the focus is on endophenotypes, i.e., heritable traits associated with an illness. Research is interested on high-risk groups, either individuals with attenuated psychotic symptoms or relatives of patients with the same genetic background. High-risk individuals are also siblings who share not only genes, but also family and socioeconomic background.

The results of studies examining cognitive deficit in schizophrenia remain very heterogeneous. Therefore, the introductory part of the thesis reviews available data on individual cognitive domains, their impairment in schizophrenia, and their neurobiological correlates. It also describes the nature of cognitive deficit at the onset of illness and its further development. Summarized are the theories on its origin and links to neuroimaging findings. A separate part reviews research of endophenotypes of schizophrenia, a cognitive one and others.

Experimental part describes an original study investigating cognitive profiles of patients with psychotic disorders and their healthy siblings. The primary study objective was to examine whether cognitive deficit can be considered as an endophenotype of schizophrenia. Study sample consisted of four groups: first-episode patients, siblings of the patients, and two control groups. All subjects were administered an extensive battery of neurocognitive tests that measured performance in individual domains: attention, memory (verbal, visual, working), speed of information processing, and executive functions. The results confirmed findings reported by other authors: overall cognitive performance of siblings is poorer than that of control subjects; nevertheless, this weakening is less severe than the deficit observed in patients. Analysis confirmed a similarity of cognitive profiles between the patients and their siblings. Additional goal was to examine whether cognitive deficit can be linked to metabolic changes measured with proton magnetic spectroscopy in the main nodes of the salience network, i.e., ACC and AI. Our hypothesis was based on the triple network dysfunction that assumes the origin of cognitive deficit in the anti-correlation activity of this network. We found just a nonsignificant trend,

an association of the NAA levels in the ACC and working memory. The study results confirmed that cognitive impairment is present in healthy relatives of patients with psychotic illness, thus meeting one of the basic characteristics of an endophenotype.

Seznam zkratek

ACC	Anterior Cingulate Cortex	D1	Dopaminový receptor D ₁
ACC_ChI	hladiny acetylcholinu v oblasti předního cingula	D2	Dopaminový receptor D ₂
ACC_NAA	hladiny N-acetyl aspartátu v oblasti předního cingula	dF	stupně volnosti
AC-PC	anterior commissure - posterior commissure	DISC 1	Disrupted-In-Schizophrenia 1
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder	DLPFC	Dorsolateral prefrontal cortex
Ach	Acetylcholin	DMN	Defaultní síť
AI	Anterior Insula	ERR	errors
APOE	apolipoprotein E	ESO	Early-Stage Schizophrenia Outcome
AVLT	Paměťový test učení	F	test rozdílu dvou rozptylů
BACS	Brief Assesment of Cognition in Schizophrenia	GABA	Kyselina gama-aminomáselná
BAP	Bipolární afektivní porucha	Glx	Glutamátový komplex
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor	GWAS	A genome-wide association study
CEN	Centrální exekutivní síť	HIT RT	hit reaction time
CLR	conceptual level responses	HIT RT-SE	hit reaction time standard error
COGS	konsorcium pro výzkum genetiky u schizofrenie	HR	high-risk
COM	commissions	CHR	clinical high-risk
COMT	Catechol-O-methyltransferáza	In	Insula
CPT	Continuous Performance Test	IN_L_ChI	hladiny acetylcholinu v oblasti levé insuly
d'	detectability	IN_L_NAA	hladiny N-acetyl aspartátu v oblasti levé insuly
		IN_R_ChI	hladiny acetylcholinu v oblasti pravé insuly

IN_R_NA	hladiny N-acetyl
A	aspartátu v oblasti pravé insuly
JPC	jumping to conclusions
LP	Test logické paměti
M.I.N.I	Mini International Neuropsychiatric Interview
MCCB	Matrices Consensus Cognitive Battery
mg	miligram
MKN-10	Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize
N	počet subjektů
NAA	N-acetyl aspartát
NKP	test verbální fluence
NMDA	N-methyl-D- asparagová kyselina
NMDAr	N-methyl-d- aspartátový receptor
OČ	Opakování čísel
OFC	Orbitofrontal cortex
OM	omissions
p	hladina statistické významnosti
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PFC	Prefrontal cortex
Pod	Podobnosti
Por	Porozumění
PR	Prostorový rozsah
PR	perseveratives responses
RBANS	Repetable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status

ROCFT	Test Rey – Osterriethovy komplexní figury
rTMS	repetitivní transkraniální magnetická stimulace
ŘO	Řazení obrázků
ŘPČ	Řazení písmen a čísel
sd	směrodatná odchylka
S-K	Symbole-kódování
SN	Salientní síť
Stroop	Stroopův test
tDCS	transkraniální stimulace stejnoseměrným proudem
TMT	Test cetsy
ToL	Test londýnské věže
ToM	teorie mysli
UHR	ultra high-risk
VOI	Volumes of Interest
VAR	variability
WAIS-III	Wechslerova intelligenční škála pro dospělé, 3. vydání
WCST	Wisconsinový test třídění karet
WMS-III	Wechsler Memory Scale, 3. vydání

Úvod

Zájem o poznání poznávacích funkcí u schizofrenního onemocnění je spjat s počátky jeho odborné klasifikace. První ucelený popis podává v roce 1801 Philip Pinel, jenž používá širší pojem demence, pro označení rozpadu mentálních schopností u chronicky nemocných (Adityanjee, Aderibigbe, Theodoridis, & Vieweg, 1999). Označení „démence précoce“ („předčasná demence“) poprvé použitý Bénédictem Morelem v roce 1852 popisoval předčasnou demenci u mladých pacientů (Poguegeile, 1993). Pojem je následně uvedený v klasifikaci duševních poruch Emila Kraepelina (1891), který jeho původ nesprávně připisoval pražskému psychiatrovi a neurologovi Arnoldovi Pickovi (Adityanjee et al., 1999). Ten jej používal k označení chronického stavu spojeného s krizí puberty a nahrazoval jím doposud používaný pojem hebefrenie (Wender, 1963). Kraepelin ve své klasifikaci onemocnění dementia praecox charakterizuje především časným nástupem a negativní prognózou s postupnou deteriorací intelektu. Dále uvádí, že věk nástupu, rodinná anamnéza a premorbidní osobnost nebo temperament jsou důležité aspekty pro rozlišení mezi demencí praecox a maniodepresivní psychózou (Kendler, 1986). Nám známé rozdělení podtypů dementia praecox na hebefrenní, katatonní a paranoidní uvádí Kraepelin v 7. edici své klasifikace v roce 1904 (Adityanjee et al., 1999). Eugen Bleuler byl ve svém přístupu ovlivněn Wundtem, Freudem a Jungem, proto při zavedení pojmu schizofrenie, jež nahrazuje dementia praecox, zdůrazňuje psychologické aspekty onemocnění, např. oslabení asociativních procesů nebo rozvolnění mentálních vazeb mezi psychickými obsahy (Adityanjee et al., 1999). Nahrazení pojmu dementia praecox bylo dle Bleulera nezbytné, protože pojem nesprávně odkazoval na počátek onemocnění výhradně v adolescenci a predikoval pouze negativní prognózu směřující k deterioraci, k čemuž dle Bleulera ne vždy docházelo. Bleuler popisuje hlavní (rozvolněné asociace, afektivní oploštělost, autismus, ambivalence) a vedlejší (halucinace, deziluze, katatonie) příznaky schizofrenie (Tillman, 1951). Hlavní příznaky mají úzkou souvislost s kognitivními funkcemi, které Bleuler považoval u schizofrenie za klíčové. Dělení symptomů dále rozpracovává Kurt Schneider. Ten na rozdíl od Bleulera a Kraepelina volí sice pragmatický přístup a jako základní znaky onemocnění naopak stanovuje ty jasně rozpoznatelné a definovatelné, jako je přítomnost bludů či halucinací. Nicméně, i když je tento přístup i nadále využíván v aktuálně používaných klasifikacích, je zde zřejmý odklon od původního konceptu spojovaného především s deteriorací mentálních procesů. A přítomnost kognitivního deficitu se tak stává pouze doplňujícím kritériem, které je však přítomno až u 75% pacientů (Keefe, Eesley, & Poe, 2005; Talreja, Shah, & Kataria, 2013).

Důležitost poznání rozvoje a podoby kognitivního deficitu je nicméně významné z několika důvodů. Tak jak činil Kraepelin, umožňuje nám tento dílčí znak odlišit schizofrenní onemocnění od jiných psychiatrických poruch. Aktuální kritéria schizofrenie sice usilují o přesnou a jasnou definici zahrnující především formální a obsahové poruchy myšlení a poruchy vnímání, jež onemocnění

vymezuji oproti jiným, jako je například bipolární afektivní porucha, která ve svém základu nese především změnu afektivity. Obě poruchy však pojí přetrvávající kognitivní deficit i po odeznění akutní fáze onemocnění (Bora & Pantelis, 2015). Mají tedy obě poruchy společné neurobiologické znaky? Je etiologie deficitu podobná nebo odlišná? Mohou existovat subtypy obou onemocnění, které se (nejen) klinicky prolínají? Pro zodpovězení těchto otázek je nezbytné poznání vývoje kognitivních funkcí i dysfunkcí. Dalším důležitým důvodem pro studium kognice u schizofrenie je výrazný vliv hloubky deficitu na možnost navrácení života pacienta do běžného fungování (Lepage, Bodnar, & Bowie, 2014). Včasná a cíleně zaměřená remediace kognitivního deficitu může přispět ke zlepšení funkčních schopností a zvýšit kvalitu života pacientů (Bosia et al., 2017). V neposlední řadě nám odhalení původu kognitivního oslabení může napomoci při ozřejmování etiologie samotného onemocnění. Ve světě nových objevů a neustálé transformace moderních technologií je až s podivem, že tato oblast částečně zůstává pro vědeckou komunitu stále neobjasněna. Starší neurodegenerativní teorie předpokládají, že k oslabení kognitivních funkcí a strukturálním změnám v mozku dochází až po propuknutí onemocnění (P. J. Harrison, 1995). Aktuálně preferovaný neurovývojový model předkládá přítomnost genetických rizik, která společně s výskytem zátěžových faktorů mohou vést k plnému rozvoji onemocnění (Pantelis et al., 2005). Velké genomové studie (GWAS) detekovaly několik specifických variant genů, které jsou v souladu s dosavadními patofyziologickými zjištěními týkajících se dopaminového receptoru D2 nebo glutamatergní transmise (Consortium, 2014). Nicméně specifických variant vztahujících se ke kognitivnímu deficitu u schizofrenie je poskrovnu (Greenwood et al., 2019). Detailní mapování podoby kognitivního deficitu v časných stádiích onemocnění, tzn. u prvních epizod, nebo u rizikových skupin, může napomoci při hledání vrozených rizikových faktorů, nebo naopak může vést k odhalení těch domén, jež vytváří určitou resilienci před plným vypuknutím onemocnění.

Předkládaná práce se v úvodní části zaměřuje na detailní přehled dosavadních zjištění vztahujících se ke kognitivnímu profilu pacientů se schizofrenií. Podrobně se věnuji jednotlivým kognitivním doménám a jejich neurobiologickým korelátům. Část práce je dále zaměřena na průběh kognitivního deficitu, popisují tedy teorie vztahující se k jeho původu, dále jeho podobu při prvních epizodách onemocnění a jeho případný další vývoj. Předkládám také informace ohledně možnosti měření kognitivních funkcí a často používaných testových metod. V závěru teoretické části se zaměřuji na popis doposud diskutovaných endofenotypů schizofrenie. Pozornost je tak věnována nejen kognici, ale i dalším zvažovaným kandidátům.

V experimentální části předkládám výsledky studie realizované v Národním ústavu duševního zdraví popisující kognitivní profil u pacientů s první epizodou psychotického onemocnění a jejich zdravých sourozenců v porovnání se zdravými kontrolami. Podobně jako jiní autoři hledáme různé kognitivní clustery, které lépe zachycují podobu kognitivních profilů. Dílčím cílem, jenž mohl být realizován díky rozsáhlé studii ESO, bylo ověřit, zda tyto kognitivní deficity mohou mít souvislost s

metabolickými změnami měřenými pomocí protonové magnetické spektroskopie. Stanovené hypotézy vycházely z teorie „triple network dysfunction“ a zaměřovaly se tak na salientní síť. Výsledky studie jsou následně v diskuzní části podrobeny kritickému zhodnocení a úvaze, zda kognitivní deficit může být řazen mezi endofenotypy schizofrenie.

Schizofrenie a kognitivní deficit

Definice a charakteristika kognitivního deficitu u schizofrenie

Oslabení kognitivních funkcí je jedním z jádrových příznaků schizofrenie (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Schaefer, Giangrande, Weinberger, & Dickinson, 2013) a patří mezi klíčové aspekty ovlivňující následující kvalitu života (Cruz et al., 2016). Neurokognitivní změny se objevují u většiny pacientů, nicméně liší se rozsahem a závažností postižení, od mírného poklesu ve výkonu až po hluboký kognitivní deficit podobný demenci (Seidman & Mirsky, 2017). Kognitivní deficit se může manifestovat v podobě globálního poklesu ve všech doménách (Keefe, Eesley, & Poe, 2005), ale i parciálním oslabením dílčích domén. Mezi statisticky nejvýznamnější zasažené domény patří rychlost zpracování informací, pozornost, pracovní paměť, verbální fluence, paměťové schopnosti a exekutivní funkce (Bora, 2015b; Mesholam-Gately, Giuliano, Goff, Faraone, & Seidman, 2009). Kognitivní funkce se u pacientů se schizofrenií jeví jako kvalitativně zachovalé, ale ne zcela funkční ve smyslu snížení kvantity těchto procesů (Mohn & Torgalsboen, 2018). Kognitivní oslabení se u schizofrenie objevuje nezávisle na zeměpisné poloze (Schaefer et al., 2013), postihuje více muže (Mendrek & Mancini-Marie, 2016) a je závažnější při časnějším nástupu onemocnění (Rajji, Ismail, & Mulsant, 2009). Hloubka kognitivního deficitu může souviset se závažností negativních symptomů (Lewandowski, Cohen, & Ongur, 2011). Prozatím nebyla ale prokázána souvislost s pozitivní symptomatologií (Heydebrand et al., 2004) ani s délkou neléčené psychózy (Bora, Yalincetin, Akdede, & Alptekin, 2018). Mezi výsledky studií věnujících se zmapování kognitivního deficitu u schizofrenie stále panuje značná heterogenita reflektující přetrvávající nejasnosti ohledně jeho etiologie. Je velmi obtížné stanovit, jaké oslabení se objevuje jako primární a jaké jako sekundární v důsledku probíhajícího onemocnění (Doughty & Done, 2009). V následujících odstavcích tak překládám přehled doposud získaných informací o podobě kognitivního deficitu u schizofrenie se zaměřením na jednotlivé domény.

Rychlost zpracování informací

Kognitivní doména rychlost zpracování informací může být definována jako rychlost, kterou osoba potřebuje k vykonání mentálního úkonu (mental task). Jedná se o rychlost, s jakou osoba dokáže porozumět informacím, které obdrží, a reagovat na ně. Oslabení této domény je u pacientů se schizofrenií dlouhodobě potvrzováno (Dickinson, Ramsey, & Gold, 2007; Karbasforoushan, Duffy, Blackford, & Woodward, 2015; Knowles, David, & Reichenberg, 2010). Někteří autoři dokonce předpokládají, že se jedná o primární zdroj kognitivního oslabení (Mohn & Torgalsboen, 2018). Ostatní domény dle těchto autorů nejsou poškozeny kvalitativně, ale kvantitativně, např. pacient má funkční paměťový proces, ale potřebuje více času pro zapamatování si učeného materiálu. Zpomalení rychlosti zpracování informací může být částečně vysvětleno snížením integrity bílé hmoty (Wright et

al., 2015), především v oblastech corpus callosum, frontálního laloku, cingula, anterior corona radiata a precunea (Dickinson et al., 2007; Karbasforoushan et al., 2015). Souvislost mezi doménou rychlost zpracování informací a dráhami bílé hmoty se potvrzuje i geneticky, některé geny (brain-derived neurotrophic factor/BDNF nebo apolipoprotein E/APOE) mají souvislost jak s výkonem v této doméně, tak s určitými mikrostrukturami bílé hmoty (Giddaluru et al., 2016) a rychlost zpracování informací je tak jedním z „nejžhavějších“ kandidátů na endofenotyp schizofrenního onemocnění. Jedním z dalších důvodů pro jeho zařazení mezi endofenotypy je zpomalení rychlosti zpracování informací a snížení integrity bílé hmoty pozorované i u tzv. high risk skupiny, kde při následném rozvinutí onemocnění dochází k prohloubení tohoto deficitu, na rozdíl od jedinců, kde k rozvoji onemocnění nedošlo (Carletti et al., 2012).

Pozornost

Pozornost nám umožňuje zaměřit vědomí na určité objekty nebo aktivity. Její základní vlastností je tedy selektivita. Dalšími vlastnostmi jsou koncentrace, to je hloubka soustředění, nebo tenacita, čili výdržnost pozornosti. Pacienti se schizofrenií vykazují nižší výkon v pozornosti oproti zdravým kontrolám ve všech jejích vlastnostech (J. M. Gold et al., 2018; Mesholam-Gately et al., 2009; Mohn & Torgalsboen, 2018). Mohn and Torgalsboen (2018) nicméně dokládají odlišnost mezi pacienty a kontrolami při pozornostních testech v celkovém počtu správně určených stimulů a v reakčním čase. Naproti tomu počet falešně pozitivních odpovědí je u obou skupin srovnatelný. Lze si tak položit otázku, zda se jedná opravdu o oslabení pozornostních schopností, nebo zda hraje roli zmíněná zpomalená rychlost zpracování informací, a tím snížena schopnost správně a včas identifikovat cílový podnět. Horší výkon v pozornostních testech se nicméně objevuje u pacientů, jak po první epizodě onemocnění, tak i s odstupem dvou let, a deficit v této oblasti je tedy pravděpodobně stabilní v čase (Mohn & Torgalsboen, 2018). Narušení zpracování informací plynoucích z periferie do kortexu je spojováno s aktivitou thalamických jader. Young and Wimmer (2017) ve svém článku shrnují zjištění podporující souvislost mezi předpokládanou dysfunkcí thalamických retikulárních jader, která hraje zásadní roli při sensorickém gatingu a potlačení distraktorů, a oslabením pozornostních schopností u pacientů se schizofrenií.

Pracovní paměť

Pracovní paměť umožňuje dočasné uchování a manipulaci s informacemi nezbytnými k plnění aktuálních mentálních procesů (Baddeley, 1986). V rámci Baddeleyho modelu pracovní paměti se hovoří o jejích složkách: vizuoprostorový náčrtník, fonologická smyčka a centrální exekutiva, jež nejvíce souvisí s kognitivní flexibilitou a selektivitou pozornosti. Právě poslední zmíněná složka pracovní paměti, centrální exekutiva, se jeví jako oslabena u lidí trpících schizofrenií (Saykin et al., 1991; Schwarz, Tost, & Meyer-Lindenberg, 2016). Dále se potvrzuje snížení schopnosti mentální manipulace s informacemi (Forbes, Carrick, McIntosh, & Lawrie, 2009) a snížení kapacity pracovní

paměti (J. M. Gold et al., 2018). Oslabení pracovní paměti se navíc ukazuje jako jeden ze stabilních symptomů tohoto onemocnění, nevztahující se pouze k akutní fázi nebo závažnost pozitivních či negativních příznaků (Gur et al., 2007). Oslabení pracovní paměti bylo zachyceno již v prodromálním stadiu (Simon et al., 2007) a je popsáno u zdravých příbuzných pacientů se schizofrenií (Horan et al., 2008). Na druhou stranu oslabení pracovní paměti je spojeno i s jinými psychiatrickými onemocněními jako je např. bipolární porucha (Žakić Milas & Milas, 2019), depresivní epizoda (McIntyre et al., 2013) nebo ADHD (Kofler et al., 2018), a proto tento deficit vykazuje pouze malou specificitu. Z tohoto důvodu právě u této domény výzkumníci usilují o přesné popsání oslabených mechanismů (vztažených často i k jiným kognitivním doménám jako jsou např. exekutivní funkce) a zachycení neurobiologických korelátů, které by tak napomohly přesnější diferenciální diagnostice. Výkon v pracovní paměti je spojován s aktivitou frontálních a parietálních korových oblastí (Olesen, Westerberg, & Klingberg, 2004), což potvrzují studie využívající funkční magnetickou rezonanci (Chari et al., 2019; Seidman et al., 2006). Přesněji hraje významnou roli oblast dorzolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC). Hlavním neuromodulátorem frontálních oblastí je dopamin, který v tomto kontextu zesiluje sílu signálu vůči šumu tím, že zvyšuje frekvenci generovaných akčních potenciálů neuronu (Luciana, Collins, & Depue, 1998). V souvislosti s pracovní pamětí byly zkoumány genetické variace catechol-O-methyltransferázy (COMT), jež ovlivňuje aktivitu enzymů zapojujících se při degradaci prefrontálního dopaminu. Různé genetické variace COMT ovlivňují výkon v pracovní paměti, ale pouze na vyšších úrovních jako je právě mentální manipulace s informacemi (Bruder et al., 2005). Z výsledků této studie můžeme usuzovat, že genetické rizikové faktory mohou vést k oslabení kognitivních funkcí ve směru top-down, tedy od vyšších kognitivních funkcí, jako jsou exekutivní schopnosti, abstraktní uvažování nebo manipulace s mentálními reprezentacemi, směrem k nižším, jako je např. zaměřená pozornost.

Paměť a učení

Paměť je poznávací proces, který umožňuje zpracování, ukládání a vybavení informací. Je předpokladem možnosti učení. Paměťový proces se skládá z několika fází: vstípení, uchování a vybavení (spontánní nebo rozpoznání). Klasické dělení dle Atkinson and Shiffrin (1971) rozlišuje paměť na senzorickou, krátkodobou a dlouhodobou. Organizace informací v dlouhodobé paměti probíhá ve dvou subsystémech: implicitní paměť (nedeklarativní), kam přináležejí např. paměť procedurální nebo priming. Druhý subsystém je paměť explicitní (deklarativní), kde nalézáme vzpomínky sémantické (obsahuje obecná fakta) a vzpomínky epizodické (např. autobiografické). Dle Tulving (2002) informacím uloženým v epizodické paměti přináležejí konkrétní prostor a čas vzniku.

Narušení paměťového procesu u pacientů se schizofrenií je věnována pozornost starších i současných studií (Aleman, Hijman, de Haan, & Kahn, 1999; Spataro et al., 2016; Zhou et al., 2019) a paměť se tak stává jednou z hlavních výzkumných domén kognitivního deficitu u schizofrenie. Výsledky prokazující oslabení paměťového procesu nepotvrzují vliv věku, pohlaví, IQ, vzdělání nebo závažnosti

ostatních příznaků na hloubku paměťového deficitu (Aleman et al., 1999; Berna et al., 2016). Paměťový proces je zasažen v celém svém průběhu. Studie Silver and Bilker (2015), porovnávající paměťové schopnosti u pacientů se schizofrenií se starší populací, nachází u obou skupin podobné oslabení (o - 2 sd horší výkon oproti zdravým mladým kontrolám) v logické paměti a hlavně ve schopnosti osvojovat si nové asociace. Deficity ve fázi vštípení souvisí s abnormitami v hipokampální oblasti (D. Guo & Yang, 2020; Preston & Eichenbaum, 2013), které jsou tedy zodpovědné za ukládání nových informací (Antoniades et al., 2018). Studie naznačují, že hipokampální atrofie u pacientů se schizofrenií může vzniknout z nerovnováhy excitační a inhibiční transmise (Schobel et al., 2013) nebo sekundárně v důsledku snížené funkce receptorů N-methyl-d-aspartátu (NMDAR) a ztráty GABAergních interneuronů (Braun et al., 2007). Oslabení schopnosti verbálního učení je také dáváno do souvislosti s abnormitami v oblasti temporálního laloku, jež se objevují i u zdravých příbuzných pacientů (Fernandez et al., 2018). Dále jsou popisovány paměťové deficity v podobě sníženého upevnění a uchování paměťových stop, např. vlivem zvýšené retroaktivní interference (Torres, Flashman, O'Leary, & Andreasen, 2001) čili negativního vlivu právě učené látky na předchozí zapamatované informace. Paměťový proces je také výrazně zasažen ve fázi vybavení (Aleman et al., 1999) a to specificky pro verbální složku paměti (Silver & Bilker, 2015). Při vybavování informací dochází k interakci prefrontálního kortexu a mediálního temporálního laloku (Simons & Spiers, 2003), jejichž aktivita je u pacientů se schizofrenií snížena (Allen et al., 2011). Studie Guimond, Hawco, and Lepage (2017) využívající fMRI ukazuje, že při poskytnutí vhodné paměťové strategie, při řešení paměťového úkolu, je aktivita v oblasti DLPFC obdobná jak u pacientů, tak u zdravých kontrol. Pokud toto vodítko přítomné není, objevuje se u pacientů snížení aktivity v DLPFC. Guo, Ragland, a Carter (2019) navrhují, aby paměťové deficity u schizofrenie byly chápány v širším kontextu, a spojují abnormity v DLPFC se sníženou schopností kognitivní kontroly sekundárně ovlivňující kódování epizodické paměti. Výsledky těchto studií nás mohou vést k úvaze, že oslabení epizodické paměti je důsledkem oslabení jiných kognitivních domén jako je např. abstrakce nebo iniciace činnosti, celkově odkazující na abnormity v oblasti DLPFC.

Při zkoumání oslabených složek paměti se ukazuje jako více zasažena paměť explicitní, jejíž oslabení následně výrazněji ovlivňuje kvalitu života pacientů (Green, Kern, & Heaton, 2004). Zasažena je paměť sémantická (Doughty & Done, 2009), ale především verbální epizodická paměť (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Silver & Bilker, 2015). Oslabení její autobiografické složky vykazuje velký klinický účinek (effect size) jak pro přítomnost dostatku detailů ($g = -1,40$), tak pro specifitu vzpomínek ($g = -0,97$) (Berna et al., 2016). Někteří autoři předpokládají, že oslabení autobiografické paměti může být nejen důsledek onemocnění ve smyslu kognitivního oslabení, ale zároveň také obranným mechanismem v podobě vytěsnění traumatických vzpomínek vázaných na psychotické ataky (Berna et al., 2016; Harrison & Fowler, 2004). Studie potvrzují také mírné oslabení implicitní paměti u úkolů, kde je zapotřebí vytváření konceptů, abstrakce nebo zobecňování (Spataro et al., 2016). Podíváme-li

se na různé modalities učeného materiálu, tak se pacienti se schizofrenií od zdravých kontrol liší v procesu učení, jak verbálním (Mesholam-Gately et al., 2009), tak vizuálním (Mohn & Torgalsboen, 2018). Specificky je potvrzováno výraznější zasažení verbální paměti (Silver & Bilker, 2015). Předpokládá se, že oslabení se týká především informací, které jsou hlouběji ukládány (konceptuálně zpracovány) v souvislosti s narušením aktivit DLPFC. Právě proto je tedy pravděpodobně více zasažena verbální paměť, jež vyžaduje hlubší sémantické zpracování informací (Ragland et al., 2009).

Celkově lze tedy shrnout, že u pacientů se schizofrenií dochází ke snížení kapacity pro učení se novým informacím a dále pravděpodobně i vlivem oslabení ostatních domén nejsou schopni vytvořit vhodné paměťové strategie pro posílení upevnění učeného materiálu (Roofeh et al., 2006). V této souvislosti tak podávají výrazně horší výkon při vybavení informací, především z verbální epizodické paměti, což značně snižuje kvalitu jejich života (Green, 1996). Studie ovšem potvrzují schopnost osvojení si paměťových strategií prostřednictvím edukace a nácviku jako možnost snížení negativního dopadu deficitu v této doméně (Jantzi et al., 2019).

Verbální fluence

Verbální fluence nám udává informace o rychlosti, plynulosti a flexibilitě verbální produkce a vyžaduje nenarušené verbální a paměťové schopnosti (Preiss M., 2012). Testy měřící tuto doménu v sobě zpravidla zahrnují aktivní produkci slov dle stejné sémantické nebo fonologické kategorie (např. vyjmenovat co nejvíce zvířat, nebo slov začínajících na určité písmeno). Obecně produkujeme více slov při sémantické než fonologické produkci (Bozikas, Kosmidis, & Karavatos, 2005). Pravděpodobně z toho důvodu, že při sémantické fluenci spoléháme na vlastní organizaci sémantických znalostí. A dále vyhledávání dle písmene je v běžném životě obecně méně často využívaná a obtížnější strategie (Neill, Gurvich, & Rossell, 2014).

Sníženou schopnost verbální fluence, sémantické i fonologické, studie dlouhodobě potvrzují (Bozikas et al., 2005; Paulsen et al., 1996; Robert et al., 1998) a zpravidla bývá více zasažena produkce sémantická (Henry & Crawford, 2004). Dle Bozikas et al. (2005) efektivní řešení úkolu zaměřeného na verbální fluenci vyžaduje dobrou schopnost vytvářet clustery (subskupiny, kategorie) a snadno mezi těmito skupinami přepínat. V takovém případě dochází k maximální produkci slov. Autoři porovnávali výkon v sémantické a fonologické fluenci u pacientů se schizofrenií a u zdravých kontrol. Zaměřili se právě na celkový počet slov, celkový počet slov náležících k určité kategorii a počet přeskoků mezi kategoriemi. Dle očekávání zjistili, že pacienti podali nižší výkon oproti zdravým kontrolám ve všech měřených oblastech. Nicméně autoři skupiny porovnali ještě jednou s tím, že celkový počet slov byl zavzat jako kovariát. V takovém případě rozdíly mezi skupinami zmizely. Autoři výsledky interpretují tak, že kognitivní strategie pro řešení problému jsou zachovány, ale pacienti je uplatňují méně efektivně. Horší výkon pacientů tak bývá interpretován jako důsledek oslabení jiných kognitivních domén jako například rychlosti zpracování informací (Elvevag, Fisher,

Gurd, & Goldberg, 2002), paměti (Robert et al., 1998) nebo exekutivních funkcí (flexibilita, verbální exekutiva) (Giovannetti, Goldstein, Schullery, Barr, & Bilder, 2003). Neill et al. (2014) ve své studii kromě „klasických“ úkolů přidali ještě úlohu, kde jsou s jistotou zapojeny i exekutivní funkce, a sice vyjmenování zvířat dle velikosti. Tím se k tradičnímu sémantickému úkolu tak přidávají exekutivní prvky jako posuzování, zdůvodňování, organizace a plánování. Výsledky ukazují statisticky významně horší výkon v sémantické fluenci a mírně slabší výkon ve fonologické fluenci u pacientů oproti zdravým kontrolám. Výkon u úkolu vyžadujícího vyjmenování zvířat dle velikosti se pohybuje mezi výkonem v sémantické a fonologické fluenci. Z toho autoři usuzují na pravděpodobně primární vliv oslabeného vybavování ze sémantické paměti, který negativně ovlivňuje výkon v dalších doménách.

Zhoršený výkon jak v sémantické, tak ve fonologické fluenci je potvrzen při lézích ve frontální oblasti. Léze v temporální oblasti (označované jako sídlo sémantické paměti) vedou k zhoršenému výkonu specificky pouze v sémantické fluenci (Henry, Crawford, & Phillips, 2004). U pacientů se schizofrenií, nikoliv u zdravých kontrol a pacientů s bipolární afektivní poruchou, se při plnění úkolů zaměřených na verbální fluenci objevuje specifická medio-prefronto-striato-thalamická funkční diskonektivita (Vandeveld, Leroux, Delcroix, & Dollfus, 2018). Tato diskonektivita je dle autorů způsobena anatomickými a / nebo neurochemickými abnormalitami (snížení objemu šedé a bílé hmoty; z hlediska neurochemického se může jednat o abnormality vztažené k dopaminergnímu systému, zahrnující striatum a thalamus jako zdroj kortiko-subkortikálních funkčních změn). Studie kombinující přístup počítačové lingvistiky a kandidátních genů zaměřených na SNP (single nucleotide polymorphism) s využitím současné metody genome-wide association study (GWAS) potvrzují, že geny již dříve spojované se zvýšeným rizikem rozvoje schizofrenie (DISC1, ZNF804A a KIAA0319) jsou taktéž asociovány s výkonem ve verbální fluenci a verbálním učením a vybavováním (Nicodemus et al., 2014).

Exekutivní funkce

Exekutivní funkce nám umožňují adaptivně reagovat na nové situace (Lezak et al., 2004) a řadíme je mezi tzv. vyšší kognitivní schopnosti. Definice a výčet těchto schopností je poměrně obtížný i z toho důvodu, že zahrnují složitější psychické děje jako je schopnost plánování, abstrakce, generalizace, inhibice nebo kognitivní flexibilitu (Thai, Andreassen, & Bliksted, 2019). Pro jejich správné fungování je nezbytné zachování nižších procesů, jako např. pozornosti nebo pracovní paměti.

Oslabení v oblasti exekutivních schopností u schizofrenie potvrzují současné studie (J. M. Gold et al., 2018; Thai et al., 2019). Schopnost plánování obsahuje vědomý výběr behaviorálních procesů založený na anticipaci potencionálních cílů a využíváme ji v mnoha situacích především v každodenní rutině (Ward & Morris, 2004). U pacientů se schizofrenií se jedná právě o oslabení tvorby správné sekvence behaviorálních procesů vedoucí k požadovanému cíli a s přibývajícím náročností pro dosažení požadovaného cíle se rozdíl mezi pacienty a kontrolami prohlubuje (Knapp, Viechtbauer, Leonhart,

Nitschke, & Kaller, 2017). Dalším ze základních mechanismů exekutivních funkcí, které umožňují dosahování požadovaných cílů, je generalizace a selekce (Kerns, Nuechterlein, Braver, & Barch, 2008). Horší výkon ve Wisconsinském testu třídění karet ukazuje na oslabení těchto funkcí u pacientů se schizofrenií (Nieuwenstein, Aleman, & de Haan, 2001). Dále je pro adekvátní fungování v běžném životě velmi podstatná schopnost abstraktního uvažování. Umožňuje nám přemýšlet o okolnostech obecně a symbolicky (Oh et al., 2015). Oslabení této domény může u pacientů se schizofrenií zhoršovat návrat pacientů k běžnému fungování a do zaměstnání (Lysaker, Bryson, Davis, & Bell, 2005). Oslabení abstrakce může souviset i s jinými symptomy např. v souvislosti s teorií mysli (Koster-Hale & Saxe, 2013). Další z exekutivních funkcí, kterou běžně uplatňujeme v každodenním životě, je schopnost inhibice, čili potlačení rušivých vlivů. Dle Ettinger et al. (2018) lze rozlišit dva subtypy inhibice, první z nich je aktivována při potlačení automatických, ale v danou chvíli nevhodných impulzů. Druhá, někdy označovaná jako kognitivní kontrola, souvisí spíše s potlačením irelevantních distraktorů při zpracování informací. Zatímco druhá zmíněná inhibice je dle autorů u pacientů se schizofrenií výrazně oslabena, v zadržení nevhodné odpovědi se pacienti od kontrol výrazněji neliší. I když oba procesy jsou spojovány s aktivitou prefrontálního kortexu, dochází k oslabení specifických funkčních okruhů, do kterých je pravděpodobně zapojena i oblast předního cingula (Cabeza & Nyberg, 2000), která se ukazuje jako aktivní při plnění úkolů zaměřených na kontrolní inhibici. Z výše uvedeného vyplývá, že oslabení exekutivních funkcí je u pacientů se schizofrenií globální a postihuje širokou paletu procesů.

Vzhledem k náročnosti těchto vyšších kognitivních procesů jsou exekutivní funkce spojovány s aktivitou různých mozkových oblastí. Thai et al. (2019) ve své meta-analýze podtrhuje významnost DLPFC pro náležité zpracování informací, a to především D1 (využívání získaných informací) a D2 (aktualizace informací) receptorů v této oblasti. Sídlí zde také schopnost plánování (Knapp et al., 2017) a abstraktního uvažování (Oh et al., 2015). Kromě DLPFC je v tomto ohledu velmi aktivní oblast bazálních ganglií (přispívá k rozhodovacím procesům zaměřeným na Go/noGO úsudky). Pro schopnost adaptace, tedy přizpůsobit se dle aktuálně přijímaných informací, je zásadní inhibiční kontrola, jež jako součást exekutivních funkcí přináleží (kromě DLPFC a bazálních ganglií) především k oblasti předního cingula (Gasquoin, 2013). Jak už bylo zmíněno výše, studie potvrzují oslabení těchto oblastí u pacientů se schizofrenií a abnormální funkční konektivitu v okruhu DLPFC, orbitofrontálního kortexu (OFC) a předního cingula (ACC) (Orellana & Slachevsky, 2013).

Obecné intelektové schopnosti

Kromě dílčích kognitivních domén je popisováno i celkové snížení intelektových schopností po propuknutí psychotického onemocnění (Aas et al., 2014). Nicméně nelze opomenout, že měření úrovně všeobecné inteligence v sobě mnohdy zahrnuje úkoly vázané na sémantickou paměť (např. WAIS-III – subtest slovník a informace). Data by tedy měla být interpretována opatrně a v kontextu (Doughty & Done, 2009), tak aby za popisem globálního kognitivního deficitu nestálo oslabení pouze

jednoho nebo dvou kognitivních procesů. Nicméně je popisováno celkové snížení intelektových schopností po propuknutí onemocnění v porovnání s premorbidní úrovní a tento deficit následně zůstává spíše stabilní (Mesholam-Gately et al., 2009).

Souhrnně lze o podobě kognitivního deficitu říci, že výsledky studií potvrzují oslabení v mnoha kognitivních doménách. Studie s využitím zobrazovacích metod nicméně umožnily syntézu získaných dat a odhalují jejich propojení s neurobiologickými nálezy, včetně vytvoření předpokladu o primárním oslabení, např. v doméně rychlosti zpracování informací nebo exekutivní funkce, které mohou následně s přibývajícím délkou onemocnění vést k rozvoji dalších kognitivních dysfunkcí.

První epizody

Oslabení kognitivních funkcí se potvrzuje již při první epizodě psychotického onemocnění (Barder et al., 2013; Bora & Pantelis, 2015; Mesholam-Gately et al., 2009). Dochází ke globálnímu poklesu kognitivních funkcí s nejvíce zasaženou oblastí verbální paměti a rychlosti zpracování informací (Gonzalez-Blanch et al., 2010; McCleery et al., 2014; Mesholam-Gately et al., 2009). Zobrazovací nálezy u prvních epizod potvrzují sníženou funkční konektivitu v oblasti prefrontálního kortexu a snížený nebo zvýšený signál v oblasti temporálního laloku, jak při resting state, tak při plnění kognitivních úloh (Mwansisya et al., 2017). Fagerlund et al. (2020) porovnávali vliv věku propuknutí onemocnění na podobu kognitivního deficitu. Pacienti podávali vždy statisticky významně horší výkon oproti zdravým kontrolám ve všech měřených doménách nehledě na době propuknutí onemocnění. Vliv věku na výkon v kognitivních testech byl významný, jak u pacientů, tak zdravé populace. Přičemž s přibývajícím věkem (rozsah 12-43) docházelo ke zlepšování v motorických schopnostech. U verbální fluence, plánování a rychlosti zpracování informací měl vliv věku tvar převráceného U, kdy nejlepších výkonů bylo dosahováno ve věku 25-30 let u obou skupin. Nicméně u domén verbální paměti a verbální pracovní paměti byl výkon u pacientů s časným a pozdějším počátkem onemocnění významně horší a vliv věku se zde projevoval jiným vztahem než u zdravých kontrol (pacienti převrácené U, zdravé kontroly lineární vztah). Jedním z vysvětlení odlišných trajektorií výkonů v těchto doménách může být dle autorů právě maturace těchto oblastí v časných počátcích onemocnění, jež nadále negativně ovlivňuje tyto kognitivní procesy. Základy pracovní paměti jsou osvojovány již v dětství s výraznějším nástupem v časně dospělosti, komplexnější schopnosti vyžadující zapojení pracovní paměti a zpracování informací ovšem dozrávají v časně dospělosti. Naproti tomu nonverbální schopnosti, které dozrávají dříve, narušeny u pacientů nebývají. Horší výsledky u pacientů s pozdějším nástupem onemocnění je obtížnější vysvětlit. Autoři zde zmiňují možnost delšího období neléčené psychózy nebo vliv onemocnění na rychlejší stárnutí mozku.

Z neurobiologického hlediska Kahn and Sommer (2015) ve svém přehledu shrnují, že u pacientů v riziku rozvoje onemocnění dochází ke snížení objemu šedé a bílé hmoty. Po propuknutí nemoci nadále progresivně ubývá šedá hmota především ve frontálních a temporálních oblastech zahrnujících

insulu, superiorní temporální gyrus a anteriorní cigulární gyrus. Deficity bílé hmoty zůstávají stabilní. Kognitivní oslabení je u prvních epizod spojováno hypofunkcí s NMDA receptorů vedoucí k nadměrné aktivitě dopaminergních neuronů v mezolimbické dráze (Kahn & Sommer, 2015).

Průběh

U prvních epizod onemocnění je popisováno oslabení podobných kognitivních domén jako při chronickém průběhu onemocnění (McCleery et al., 2014). Nicméně studie se liší v nálezech ohledně dalšího vývoje. Existují data potvrzující postupný pokles kognitivních funkcí (McCleery et al., 2014) či stabilitu kognitivního deficitu (Rodriguez-Sanchez et al., 2013; Rund et al., 2007) nebo dokonce až jeho mírné zlepšení (Victoria, Apiquian, Rosetti, & Ulloa, 2019). Obecně se nicméně předpokládá, že k výraznému globálnímu poklesu kognitivních funkcí dochází v průběhu nebo těsně po propuknutí onemocnění, a dále dochází k mírnějšímu a částečnému oslabování specifických domén. Vývoj kognitivních funkcí v průběhu onemocnění pravděpodobně nesouvisí s délkou neléčené psychózy, ale s úrovní premorbidních schopností a počtem relapsů (Rund et al., 2007). Zpravidla se jedná o průřezové studie porovnávající jednotlivé skupiny, např. high risk, první epizody a chronický průběh onemocnění. Bora and Murray (2014) ale uvádí rizika takového porovnávání jako je různorodost výběrových souborů na úrovni závažnosti klinických příznaků (high risk vs první epizody), medikace (první epizody vs chroničtí pacienti), ale často také nedostatečná vyváženost v sociodemografických parametrech (např. vzdělání, zaměstnanost apod.). Právě tato kritéria mohou ovlivňovat výkon v oblasti kognitivních funkcí, podobně jako nadužívání návykových látek (Kline et al., 2019), jež bývá ve studiích zřídka kontrolováno. Z toho důvodu se Bora and Murray (2014) ve své meta-analýze zaměřili pouze na longitudinální studie. Zahrnuto bylo 905 pacientů s první epizodou, 560 high-risk subjektů a 405 kontrol. Výsledky meta-analýzy dokládají, že globální kognitivní skóre se u všech tří skupin v průběhu času zlepšil. Výkon se po roce statisticky významně nelišil od výkonu po dvou, pěti a více letech. U pacientů s první epizodou bylo potvrzeno zlepšení v doménách verbální paměti, vizuální paměti, rychlosti zpracování informací a pozornosti. Pouze v doméně verbální pracovní paměti se zlepšení nepotvrdilo. U skupiny high risk byl vývoj kognitivní schopností obdobný jako u prvních epizod. Kontrolní skupiny se zlepšily ve všech měřených kognitivních doménách. Rozsah zlepšení byl u všech skupin obdobný, pouze v doméně verbální pracovní paměti se zdravé kontroly zlepšily více než první epizody a v doméně fluence se zlepšily kontroly více než první epizody a high risk. Výsledky meta-analýzy tedy nepotvrzují pokles kognitivních funkcí nastávající při nebo těsně po nástupu onemocnění (doloženo především zlepšením u skupiny high risk). Sami autoři nicméně dodávají, že u prvních epizod zlepšení může souviset s odezněním akutní symptomatologie. U všech skupin se také může projevovat efekt nácviku v testových metodách. Vzhledem ke zmíněným rizikům predikce vývoje kognitivního deficitu v průběhu onemocnění je třeba vždy zvažovat možný individuální průběh, jenž může mít zmiňované podoby, tedy přetrvávat, prohlubovat se, ale naštěstí i zlepšovat.

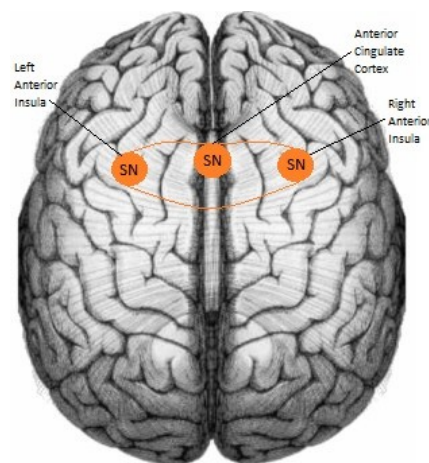
Teorie vzniku kognitivního deficitu

První hypotézy popisují schizofrenii jako neurodegenerativní onemocnění. Kognitivní deficit je dle této teorie důsledkem neuropatologických změn vyvolaných přítomností poruchy. Proti této myšlence jsou ovšem výsledky současných studií, které dokládají zlepšení kognitivních schopností v průběhu několika let po počátku onemocnění. V této souvislosti se tedy objevuje neurotoxická hypotéza, jež dává do souvislosti délku neléčené psychózy a hloubku kognitivního oslabení, a tím vysvětluje zlepšení v oblasti kognice při užívání adekvátní medicíny. Nicméně ani tuto teorii současné meta-analýzy nepotvrzují (Bora et al., 2018). Objevují se tedy další názory pokoušející se objasnit vznik kognitivního deficitu u schizofrenie. Neurovývojový model předpokládá, že potíže se objevují již při rozvoji kognitivních schopností (např. vlivem oslabené maturace, migrace neuronů nebo jejich funkční specializací). Bora et al. (2018) tak předpokládá, že samo oslabení kognitivních schopností v průběhu vývoje jedince je rizikovým faktorem pro rozvoj schizofrenního onemocnění. Existují ale také teorie, které vysvětlují snížení kognitivních schopností v důsledku interference nástupu prvních příznaků psychózy a kritického období (adolescence, mladá dospělost) pro rozvoj vyšších kognitivních funkcí, jako je plánování, generalizace apod. V pubescenci a adolescenci totiž dochází k nadměrnému a progresivnímu synaptickému pruningu umožňujícím mimo jiné asociativní myšlení (Thompson et al., 2001). Na druhou stranu Falkai et al. (2015) ve své přehledové práci shrnuje: na podkladě animální modelů a dat ze zobrazovacích studií od pacientů se schizofrenií se zdá, že rizikové genetické předpoklady společně se stresory z prostředí vedou k dlouhodobé dysfunkci a redukci schopnosti mozku regenerovat. To se projevuje sníženou funkcí oligodendrocytů, sníženou synaptogenezi a pravděpodobně i sníženou neurogenezi. Autor tak nakonec označuje schizofrenii za neurodegenerativní onemocnění. Neurobiologické nálezy u schizofrenie jsou tedy rozličné a zatím neukazují na jednoznačnou patofyziologii.

Triple network dysfunction

Základní zpracování informací je lokalizováno do jednotlivých oddělených kortikálních oblastí, zatímco komplexní funkce, jako kognitivní nebo afektivní procesy, jsou zpracovávány paralelně v rámci rozsáhlých neuronálních sítí (Bressler, 1995). Kortikální sítě náležící k určité kognitivní funkci jsou definovány za pomoci funkční magnetické rezonance, která umožňuje zobrazení funkčních vztahů jednotlivých mozkových oblastí v průběhu plnění specifického úkolu. Teorie neuronálních sítí (network paradigm) je důležitá pro pochopení složitosti kognitivních procesů. Výzkumy zaměřující se na kognitivní funkce se zpravidla věnují těmto třem kortikálním sítím: default mode network, central executive network (CEN) a salientní síť (salience network, SN). DMN je organizovaná síť mozkových oblastí zapojených do mozkové aktivity pozorovatelné v klidovém stavu. Zobrazovací studie potvrzují, že při řešení kognitivních úloh dochází k poklesu aktivity určitých mozkových oblastí a tyto oblasti jsou tak považovány za součásti DMN (Raichle et al., 2001). Jedná se o ventromediální prefrontální kortex (VMPFC) (Mayeli et al., 2019), posteriorní cingulární kortex (PCC) (Wang,

Chang, Chuang, & Liu, 2019) mediální temporální laloky (De Simoni et al., 2016) a angulární gyrus (Cunningham, Tomasi, & Volkow, 2017). CEN je naopak aktivní v průběhu plnění kognitivních úkolů, což potvrzují studie s využitím funkční magnetické rezonance (Osaka et al., 2004). Klíčovými oblastmi této sítě jsou dorsolaterální prefrontální kortex (DLPFC) (Townsend, Bookheimer, Folland-Ross, Sugar, & Altshuler, 2010) a posteriorní parietální kortex (PPC) (Menon & Uddin, 2010). Tato síť zajišťuje zpracování informací v pracovní paměti a je nepostradatelná pro vyvozování závěrů v kontextu na cíl zaměřeného chování (Raichle et al., 2001). Studie s využitím funkční magnetické rezonance potvrdily existenci třetí nezávislé sítě, která zahrnuje insulu (In), přední cingulum (ACC) a subkortikální struktury (amygdala, substantia nigra, ventral tegmental area a thalamus), a která je odlišná od CEN a DMN (Seeley, 2019). Salienní síť tak pravděpodobně zodpovídá za antikorelační aktivitu mezi DMN a CEN (Sridharan, Levitin, & Menon, 2008), kdy každá z těchto sítí je aktivní při různých zdrojích stimulů. Jako centrální uzly salientní sítě bývají označovány anterior insula a přední kortex cinguly (Seeley, 2019) (viz obr. č. 1). Neurokognitivní oslabení v těchto oblastech je spojováno se sníženou schopností porozumět sociálním situacím a fungování ve vztazích (Baumgartner, Fischbacher, Feierabend, Lutz, & Fehr, 2009; Singer, Critchley, & Preuschoff, 2009). Narušená interakce mezi CEN a DMN může vysvětlit spojení mezi kognicí a sociálním fungováním. Dále v průběhu plnění kognitivních úkolů dochází ke zvýšení aktivace CEN a poklesu aktivace DMN (Menon & Uddin, 2010). Autoři (2010) předpokládají, že insula jako centrální hub SN přímo souvisí s pozorností, protože vytváří první filtr k odlišení podstatných a nepodstatných informací. V této souvislosti může narušení činnosti SN vést k zaplavení informacemi a zpomalení rychlosti informačního processingu. A na tomto podkladě se dále rozvíjí změny vnímání a myšlení, tak jak je známe u schizofrenie.



Obr. 1: Centrální uzly salientní sítě

Zobrazovací nálezy u kognitivního deficitu

Strukturální změny

Studie využívající zobrazovací studie dokládají změny ve struktuře mozku, a to především ve snížení objemu šedé a bílé hmoty a zvětšení komor, jež se zdají jako stabilní v čase (Whitworth et al., 2005). Celkové snížení objemu mozku má nespecifický vztah ke kognitivním funkcím a souvisí obecně s výkonem v kognitivních testech. Antonova, Sharma, Morris, and Kumari (2004) doslova uvádí „větší mozek-lepší výkon“. Snížení objemu mozku bývá spojováno s celkovým poklesem obecné inteligence, ale neprokázala se jeho souvislost např. s paměťovými schopnostmi (Antonova et al., 2004). Autorka obdobně uvádí, že vztah mezi zvětšením komorového systému a výkonem v kognitivních funkcích bude pravděpodobně komplexní. Nejrelevantnější z pohledu kognice se jeví rozšíření třetí komory, jež na rozdíl od postranních komor, korelovalo s hloubkou deficitu (Bornstein, Schwarzkopf, Olson, & Nasrallah, 1992). Zachovalý objem šedé hmoty a menší komory jsou spojovány s lepším návratem k běžnému fungování, především v oblasti sociální kognice (Wojtalik, Eack, & Keshavan, 2013). Frontální laloky jsou obecně spojovány s výkonem v oblasti exekutivních funkcí, pracovní paměti, verbální fluence a krátkodobé paměti. Abnormity ve struktuře v oblasti frontálního laloku jsou kromě jiného spojovány se sníženou kognitivní kontrolou, jež může být podkladem zvýšeného rizika sebevražedného jednání u těchto pacientů (Mubarik & Tohid, 2016). Oblast DLPFC je u schizofrenie spojována s kognitivními deficity v doménách pracovní a verbální paměti (Allen et al., 2011; Olesen et al., 2004) a verbální fluence (J. Y. Guo et al., 2019). Celkový objem temporálního laloku souvisí s koncentrací pozornosti a psychomotorickým tempem u prvních epizod a s pojmenováním obrázků u chronických pacientů (Antonova et al., 2004). Mediální temporální lalok, zejména hipokampus a parahipokampální kortex, hrají ústřední roli v paměťových procesech. Strukturální abnormality mediálního spánkového laloku (Boyer (Boyer, Phillips, Rousseau, & Ilivitsky, 2007) u pacientů se schizofrenií tak pravděpodobně souvisí s oslabeným vybavováním z epizodické i sémantické paměti (Karnik-Henry et al., 2012; Kiang, Christensen, Kutas, & Zipursky, 2012). Strukturální a funkční abnormality v oblasti mozečku jsou spojovány v oblasti kognice s psychomotorickým tempem (Ding et al., 2019). Asymetrie bílé hmoty byla potvrzena u pacientů se schizofrenií a koreluje s horším výkonem ve verbální paměti (Gómez-Gastiasoro et al., 2019).

Funkční změny

Funkčně zobrazovací studie zaměřené na detekci mozkových abnormalit spojených se schizofrenií dlouhodobě potvrzují hypoaktivitu frontálních oblastí (Becker, Kerns, Macdonald, & Carter, 2008; Weinberger, Berman, & Zec, 1986). Tento nálezy je spojován se zpomalením reakčního času (Panagiotaropoulou et al., 2019), ale také koreluje se sníženým výkonem v oblasti pracovní paměti (Dreher et al., 2012) a exekutivních funkcí (Eisenberg & Berman, 2010). V přehledové studii Sheffield

and Barch (2016) je výkon v těchto doménách spojován s aktivitou DLPFC v rámci kortiko-cerebelární-striato-thalamické smyčky. Naproti tomu během plnění úkolů zaměřených na verbální pracovní paměť dochází ke zvýšení aktivity v oblasti ventrolaterálního prefrontálního kortexu pravděpodobně jako kompenzace snížené DLPFC aktivity (Tan, Choo, Fones, & Chee, 2005). Abnormální aktivita v hipokampálních oblastech může u pacientů se schizofrenií souviset, jak jsem uvedla výše, s oslabeným verbálním učením (Papanicolaou et al., 2002). Další popsanou oblastí spojovanou s kognitivním oslabením je narušené fungování zmíněné salientní sítě (SN), jejíž centrální uzly jsou tvořeny ACC a In. Přední cingulum je zapojováno při vytváření odpovědi na stimulus (Menon & Uddin, 2010), což se patrně nejvíce projevuje v testech zaměřených na rychlost zpracování informací. Zobrazovací studie dále popisují sníženou aktivitu ACC u pacientů se schizofrenií při aktivaci paměťových procesů (Andreasen et al., 1996; Mazgaj et al., 2016).

Biochemické abnormality

Dopaminová hypotéza byla založena na průkazu mechanismu účinku klasických antipsychotik, kterým je blokáda dopaminových, zejména postsynaptických D2 receptorů. Dopamin v souvislosti s kognitivními funkcemi je významným neuromodulátorem regulujícím reakci neuronů na podněty z okolí. Hyperaktivita dopaminového systému vede v této souvislosti k tomu, že všechny podněty jsou brány jako relevantní a dochází k přetížení systému nejen v oblasti PFC ale i hipokampu a rozvíjí se emoční a kognitivní poruchy (Grace, 2016)

Glutamát je hlavním excitačním neuropřenašečem v centrálním nervovém systému savců. Během synaptického přenosu vznikají odpovědi postsynaptického neuronu prostřednictvím ionotropních a metabotropních glutamátových receptorů. V patofyziologii schizofrenie hraje velmi důležitou roli dysfunkce kortikální glutamatergní neurotransmise zprostředkované N-methyl-d-aspartátovými receptory (NMDAR) (Balu, 2016). Dysfunkce NMDA-r u schizofrenie vede ke zvýšenému uvolňování glutamátu, což může mít excitotoxické účinky. U nemedikovaných pacientů s první epizodou onemocnění se potvrzují vyšší koncentrace glutaminového komplexu (Glx), zatímco u medikovaných pacientů jsou hladiny v normě. A v průběhu onemocnění je zřejmé pozvolné snižování těchto hladin (Kahn & Sommer, 2015). Pacienti s častějším výskytem auditivních halucinací mají hladiny vyšší oproti pacientům s nižším výskytem halucinací (Hugdahl et al., 2015). Snížení hladiny glutamátu u dlouhodobě léčených pacientů je nejvýraznější ve frontálních oblastech a koreluje s úrovní kognitivního deficitu (Marsman et al., 2013) Nejnovější studie využívající protonovou MR spektroskopii nicméně popisují nižší hladiny Glx o osob v klinickém riziku rozvoje schizofrenie v oblasti hippocampu (Shakory et al., 2018).

N-acetyl aspartát (NAA) je marker neuronální viability a integrity. Studie využívající protonovou MR spektroskopii prokazují signifikantně nižší hladiny NAA v oblasti ACC u pacientů se schizofrenií (Reid et al., 2019). Nižší hladiny NAA mohou být důsledkem excitotoxického efektu vyšších hladin

glutamátu (Plitman et al., 2016). V souvislosti s kognitivním deficitem popisuje Jessen et al. (2013) vztah mezi NAA a pozorností. Na druhou stranu výsledky studie Reid et al. (2019) nicméně neprokázaly souvislost NAA s kognitivním fungováním.

Acetylcholin (Ach) hraje důležitou roli pro správné fungování kognitivních procesů (Berman, Talmage, & Role, 2007). Cholinergní aktivita hraje důležitou roli při zpracování informací jak ve směru bottom-up i top-down. V přehledové studii (Sarter, Hasselmo, Bruno, & Givens, 2005) autoři uvádí, že zvýšení cholinergní transmise v sensorických oblastech zlepšuje kortikální zpracování thalamických vstupů (bottom-up). A dále kortikální cholinergní vstupy jsou také zapojeny při zprostředkování top-down procesů, jako je rozšiřování znalostí na podkladě filtrace irelevantních informací. Cholinergní aktivita se tak může spolupodílet na zpracování příchozích informací a ovlivňovat podobu kognitivního deficitu. Acetylcholinové interneurony také ovlivňují glutamátové a dopaminové okruhy ve striatu (Berman et al., 2007) a nepřímo se tak mohou spolupodílet na rozvoji schizofrenie. Výsledky longitudinální studie poukazují na snižující se trend cholinu v temporálním laloku u pacientů se schizofrenií (Galinska-Skok et al., 2019). Lze tedy předpokládat, že cholinergní deficit u pacientů se schizofrenií by mohl být biomarkerem kognitivního oslabení (Noda et al., 2018). Na druhou stranu existují studie, které nepotvrzují korelace mezi hladinami Ach a kognicí či psychotickými symptomy (Vingerhoets et al., 2019).

Genetické souvislosti kognitivního deficitu

Současné studie potvrzují souvislost mezi genetickou predispozicí pro rozvoj schizofrenie a endofenotypy náležící k tomuto onemocnění, jako je kognitivní deficit (Hatzimanolis et al., 2015; Shafee et al., 2018). Někteří autoři předpokládají souvislost mezi genetickými faktory pro rozvoj schizofrenie a úrovní premorbidního IQ, kdy vyšší výkon může sloužit jako protektivní faktor a naopak oslabení v této oblasti může predikovat výraznější kognitivní deficit po propuknutí onemocnění (Bora et al., 2014; Morgan, Leonard, Bourke, & Jablensky, 2008; van Os et al., 2019). Švédská studie spojuje horší školní prospěch u dětí do 16 let s čtyřikrát vyšším rizikem pro rozvoj schizofrenie nebo schizoafektivní poruchy (Maccabe et al., 2008). Na druhou stranu existují i genetické studie nepotvrzující souvislost mezi rizikovými genetickými faktory a premorbidní úrovní inteligence (Shafee et al., 2018) U sourozenců pacientů se schizofrenií se ukazuje těsnější vztah mezi genetickým rizikem a schizotypálními symptomy nebo stavy blízcími se psychóze než je tomu u běžné populace, kromě kognitivního deficitu (van Os et al., 2019). Autoři studie tak dochází k závěru, že rizikové geny pro schizofrenii oslabují kognitivní fungování na stejné úrovni u příbuzných pacientů i u obecné populace. Kognitivní výkon by tak mohl být spíše prognostickým nežli diagnostickým faktorem.

Podobnosti kognitivního deficitu

Schizofrenie není samozřejmě jedinou neuropsychickou poruchou spojovanou s oslabením kognitivních funkcí. Kognitivní pokles můžeme pozorovat u syndromu demence, kde postupně nebo skokově dochází až k deterioraci kognice ovlivňující následně i schopnost sebepečce pacienta. Dalším onemocněním, kde můžeme pozorovat kognitivní oslabení a které bývá často porovnáváno se schizofrenií, je bipolární afektivní porucha (BAP). Pro toto onemocnění je charakteristický pokles v doménách exekutivní funkce, rychlost zpracování informací, pozornost, paměť a sociální kognice. Jedná se tedy o velmi podobné domény jako u schizofrenie (Cardenas, Kassem, Brotman, Leibenluft, & McMahon, 2016). Oslabení kognitivních funkcí přetrvává i po odeznění akutního stavu, ale zpravidla nedosahuje takové hloubky jako u schizofrenie (Bora & Pantelis, 2015; Bora, Yucel, & Pantelis, 2009). Předpokládá se, že kritériem odlišujícím kognitivní deficit u schizofrenie a u BAP je neurovývojové hledisko, jež pozorujeme u schizofrenie, kde se objevuje pokles kognice ještě před akutním nástupem onemocnění. Někteří autoři dokládají, že u BAP můžeme pozorovat naprosto normální vývoj a oslabení kognitivních funkcí je tak pravděpodobně až důsledkem propuknutí onemocnění samotného (Goodwin, Martinez-Aran, Glahn, & Vieta, 2008). Nicméně Bora (2015a) ve své meta-analýze zaměřené na dlouhodobé sledování kognitivního deficitu potvrzuje podobnou trajektorii kognitivního profilu jako u schizofrenie a zařazuje tak BAP rovněž do skupiny neurovývojových onemocnění. Podobnost v oblasti kognitivního fungování u těchto dvou poruch je potřeba ještě nadále ověřit.

Kognitivní deficit a funkční schopnosti

Funkční schopnosti lze definovat jako kvalitu života, zaměstnanost, schopnost zvládat samostatný život nebo schopnost plánovat a měnit základní denní aktivity (Lepage et al., 2014). Jedním z důležitých, možná i nejdůležitějším, prediktorem návratu k běžnému fungování je rozsah a hloubka kognitivního oslabení. Studie Kaneda, Jayathilak, and Meltzer (2009) potvrzuje neurokognitivní výkon jako silnější ukazatel budoucího pracovního statusu (zaměstnaný/nezaměstnaný) nežli je závažnost klinických příznaků. Nejsilnějším predikčním znakem byl konkrétně výkon ve verbální paměti. Tato doména se ukazuje jako silný predikční faktor také u schopnosti samostatného bydlení (Shamsi et al., 2011). Naproti tomu oslabení exekutivních funkcí souvisí s nižší schopností vytvářet si náhled na onemocnění a nižší spoluprací při léčbě (Kurtz & Tolman, 2011). Obecně nízká úroveň kognitivních funkcí je silně spojena s nedostatečnou sebepečcí v pozdějších stádiích života (J. I. Friedman et al., 2001). Pozornost, zpracování informací a exekutivní funkce jsou domény, které na počátku onemocnění mohou predikovat globální funkční schopnosti v pozdějších stádiích onemocnění (Sawada et al., 2017).

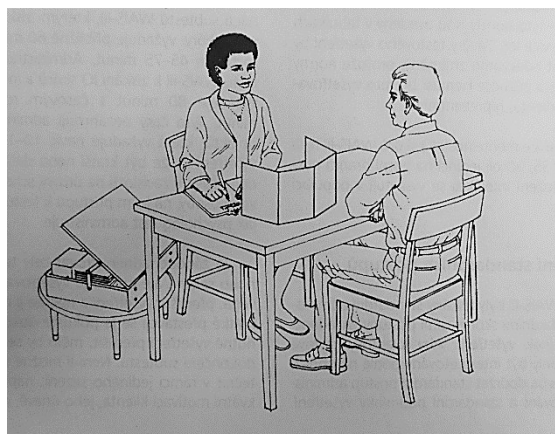
Zavedení antipsychotické léčby v 50. letech přineslo velká očekávání. Ta byla částečně dle Green and Harvey (2014) naplněna, léky skutečně snížily pozitivní psychotické příznaky u většiny pacientů se

schizofrenií. A předpokládalo se tak i zlepšení kvality života a funkční začlenění pacientů do společnosti. To se ale nestalo a důvodem byl pravděpodobně malý vliv antipsychotik první generace na kognitivní deficit (Corrigan & Nelson, 1998). Ten přitom souvisí i se společenským začleněním pacientů, protože hraje důležitou roli při porozumění sociálním situacím, řešení interpersonálních problémů (Zanello, Perrig, & Huguelet, 2006) a má vztah k empatii (Shamay-Tsoory, Shur, Harari, & Levkovitz, 2007) a agresi (Serper, Beech, Harvey, & Dill, 2008). Na druhou stranu je důležité zmínit, že sociální schopnosti také silně souvisí s mírou negativní symptomatologie (Robertson et al., 2014). A existují i studie nepotvrzující vztah mezi kognitivními funkcemi a sociální kognicí (Dickerson, Boronow, Ringel, & Parente, 1999). Nicméně včasná detekce příznaků psychotického onemocnění a s tím související vhodná intervence může zmírnit negativní dopad plně rozvinuté psychotické epizody (Armando, Pontillo, Vicari, 2015) a indikovaná remediace kognitivního deficitu může vést ke zlepšení funkčních schopností pacientů (Fisher, Holland, Merzenich, & Vinogradov, 2009).

Měření kognitivního deficitu u schizofrenie

Oslabení kognitivních funkcí zaznamenal již Kraepelin, který si všiml deficitu v zaměřené pozornosti a zvýšené distraktibility čili roztržitosti u pacientů s *dementia praecox* (Andreasen, 1991). Následně období po druhé světové válce bylo charakteristické především empirickým pohledem na kognitivní deficit u schizofrenie (Green & Harvey, 2014). Do popředí se tak dle vzoru Wundta dostávaly především objektivně měřitelné kognitivní domény. A v této době dochází k objevům, jež jsou platné dodnes, jako je např. měření evokovaných potenciálů, konkrétně podoba křivky P300 při zaměřené pozornosti u pacientů se schizofrenií, nebo měření reakčních časů (Green & Harvey, 2014). V průběhu následujících let psychodiagnostika úzce spolupracuje s neurologií a rozvíjí se klinické neuropsychologie, představovaná především Lurijou. Neuropsychologie poskytovala pomoc při hledání ložisek lézí mapováním výkonu ve specifických kognitivních doménách. V tomto období také dochází k masivnímu rozvoji testových metod. V 80. a především 90. letech je výzkum kognitivních funkcí spojován s rozvíjející se oblastí zobrazovacích metod. Od té chvíle počet studií věnujících se kognitivnímu deficitu u pacientů se schizofrenií masivně roste. Zadáme-li do databáze biomedicínských vědeckých publikací PubMed klíčová slova schizofrenie a kognice, zobrazí se nám v roce 1990 63 publikací, v roce 2000 je jich 378, v roce 2010 vzrostl počet na 1249 a v roce 2020 dokonce na 1855 vědeckých studií. Mezi výsledky popisujících kognitivní deficit u schizofrenie tak začala panovat výrazná variabilita reflektující pravděpodobnou heterogenní etiopatogenezi deficitu (Mohr, 2020). A očekávaně se objevila potřeba tyto nálezy určitým způsobem klasifikovat, často s využitím clusterové analýzy. Zachyceny bývají tři nebo čtyři clustery, lišící se různou trajektorií a prognózou (Gilbert et al., 2014). Popisován je výkon podobný zdravým kontrolám, částečné oslabení kognice a globální kognitivní deficit (Ohi et al., 2017; Uren, Cotton, Killackey, Saling, & Allott, 2017).

Pro měření kognitivního deficitu jsou od dob Luriji nejčastěji používány neurokognitivní testy, jež mají podobu tzv. tužka-papír. Administrátor předkládá subjektu úkol, který má vyplnit, a přitom detailně zaznamenává jeho odpověď (viz obrázek 2). Výsledky jsou následně porovnány s normami, v ideálním případě vytvořenými pro danou věkovou skupinu a dosažené vzdělání. Kvalitní testové metody by ve svém manuálu měly mít také uvedeny výsledky validizace a reliability získané při standardizaci metody. Testové metody jsou konstruovány takovým způsobem, aby byla aktivována vždy patřičná kognitivní doména. Nicméně i zde je uplatňován hierarchický přístup, tedy čím vyšší je kognitivní proces, tím více kognitivních domén bude při řešení úkolu zapojováno. Nejjednodušší jsou tedy testové metody zaměřené například na zaměřenou pozornost nebo měření reakčních časů. Naopak složitější konstrukci vyžadují testy exekutivních funkcí jako je např. Wisconsinský test třídění karet nebo Londýnská věž. Přehled nejčastěji používaných kognitivních testů je uveden v Preiss M. (2012) nebo Lezak et al. (2004). V poslední době samozřejmě narůstá počet testových metod, které při administraci využívají počítač. Výhodou je zajisté rychlejší a přesnější měření výkonu subjektu. Nevýhodou je ale ztráta kontaktu se subjektem. Nutné jsou zácvičné položky sloužící k ověření správného pochopení principu úlohy. Nicméně i tak dochází ke ztrátě individuálních, zpravidla kvalitativních informací, které mohou být i ve výzkumné oblasti velmi cenným zdrojem.



Obr. 2: neuropsychologické testování, zdroj Wechsler (2010)

Existují ucelené diagnostické metody pro hodnocení kognitivního deficitu u schizofrenie. Jedná se především o baterii MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB), která byla vytvořena především pro posouzení úrovně kognitivních funkcí a jejich změn v důsledku remediace či jiné klinické formy léčby. Baterie mapuje 7 kognitivních domén: rychlost zpracování informací, pozornost/vigilita, pracovní paměť, verbální učení, vizuální učení, řešení problémů a usuzování a sociální kognice. Dále Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS), která se podobně jako MCCB zaměřuje na opakovaná měření a mapuje 4 kognitivní domény: exekutivní funkce

(usuzování a řešení problémů), rychlost zpracování informace, verbální paměť a pracovní paměť (Keefe et al., 2004). Jednou z dalších užívaných baterií je Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS). Baterie testuje domény krátkodobé a dlouhodobé paměti, jazyka, pozornosti, a vizuoprostorové schopnosti. Její administrace je krátká a existuje ve 4 formách, tedy je také vhodná pro opakovaná měření. Nevýhodou baterie je, že neobsahuje testy měřící exekutivní schopnosti (Olaithe et al., 2019).

V naší studii jsme volili neuropsychiatrickou baterii sestavenou z jednotlivých testů, především z důvodu absence některých důležitých domén nebo kvalitních norem na české populaci u výše popsaných baterií. Detailní popis celé neuropsychologické baterie je součástí experimentální části práce.

Léčba kognitivního deficitu u schizofrenie

Při rozvoji schizofrenie se předpokládá zvýšená syntéza presynaptického dopaminu (Howes, McCutcheon, & Stone, 2015), jenž je tedy hlavní neuromodulátorem, který je při léčbě ovlivňován. Léčba schizofrenie je spíše spojována s dobrou odezvou na pozitivní symptomatologii. V léčbě negativních a kognitivních symptomů panují i v současnosti značné limitace a studie prokognitivního účinku zatím přináší nejednotné výsledky (Keefe et al., 2007). Nicméně u druhé generace léků byl prokázán větší efekt při léčbě negativních symptomů než u antipsychotik první generace (Leucht et al., 2009). První generace je málo studována a ve většině studií jsou použita jen jako komparátor (Mohr, 2020). Se zavedením antipsychotik druhé generace se objevil silný předpoklad, že umožňují modulaci kognitivních funkcí (Green & Harvey, 2014). Studie s klozapinem potvrdily zlepšení v oblasti asociačního učení (Hagger et al., 1993), ale v doménách pozornosti, paměti nebo exekutivy zůstával stav nezměněn (Goldberg et al., 1993). Mezi léky první volby patří amisulprid, risperidon a olanzapin (Mohr, Kopeček, Brunovský, & Páleníček, 2017). Ve studii Park et al. (2019) nachází u amisulpridu po 12ti týdenním užívání zlepšení v oblasti pracovní paměti. Del Fabro, Delvecchio, D'Agostino, and Brambilla (2019) ve svém přehledu uvádí, že užívání olanzapinu normalizuje mozkovou aktivitu u pacientů se schizofrenií v oblasti frontálního kortexu a cingula v průběhu plnění kognitivních úkolů. Bilder et al. (2002) ve dvojité slepé randomizované studii porovnávali kognitivní účinnost klozapinu, haloperidolu, olanzapinu a risperidonu u nemocných s nedostatečnou odpovědí na předchozí léčbu. Relativně nejlepší kognitivní účinnost byla nalezena ve skupině pacientů léčených olanzapinem a risperidonem. Kognitivní účinnost klozapinu byla v uvedené studii relativně nízká.

Při léčbě kognitivního deficitu se testují i jiné neurotransmitterové systémy než je dopamin (Vinogradov & Schulz, 2016). V souborném článku Mohr (2020) jsou uvedeny nadějně výsledky dílčích studií věnujících se augmentaci NMDA receptorů, modulaci cholinergního nebo serotoninergního systému ve spojitosti s lepším kognitivním výkonem. Nicméně dle autora velké meta-analýzy tato zjištění spíše nepodporují.

Další možností modulace kognitivního oslabení jsou nefarmakologické přístupy. Jako standardní součást léčby schizofrenie dnes bývá zařazován kognitivní trénink (Wykes, Huddy, Cellard, McGurk, & Czobor, 2011). Tato intervence se ukazuje jako efektivní způsob, kterým lze pozitivně ovlivnit nejen kognitivní deficit, ale také psychosociální fungování v každodenním životě (O'Reilly et al., 2016). Efekt kognitivního tréninku přetrvává až 8 měsíců (McGurk, Mueser, DeRosa, & Wolfe, 2009) a může zmírňovat i negativní symptomatologii (Cella, Preti, Edwards, Dow, & Wykes, 2017). Nicméně výsledky studií nejsou dostatečně robustní, pravděpodobně jako následek velmi různorodé metodologie. Jednotlivé studie se významně liší již v základních parametrech, jako počet hodiny nebo doba trvání kognitivního tréninku (v rozmezí 4 až 130 hodin a od 2 do 104 týdnů).

Další možností modulace kognitivního deficitu u pacientů se schizofrenií je využití neurostimulačních metod jako je transkraniální magnetická stimulace (TMS) nebo transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS). Výsledky aplikace rTMS jsou značně sporné. V meta-analýze (Dougall, Maayan, Soares-Weiser, McDermott, & McIntosh, 2015) je uvedeno, že současné studie nepřinášejí dostatek důkazů potvrzujících efekt rTMS při léčbě schizofrenie. Ačkoli dle autorů existují důkazy naznačující, že rTMS, a zejména temporoparietální rTMS, může zlepšit určité příznaky (jako jsou sluchové halucinace a pozitivní příznaky schizofrenie) ve srovnání s falešnou rTMS, výsledky celkově nejsou dostatečně přesvědčivé. Nicméně Jiang et al. (2019) ve svém přehledu 9 studií dokládá pozitivní efekt vysokofrekvenční rTMS aplikované v oblasti DLPFC na výkon v pracovní paměti. Výsledky studií zaměřených na modulaci kognitivního deficitu za pomoci tDCS u pacientů s psychotickým onemocněním jsou prozatím nekonzistentní. Recentní meta-analýzy zaměřené na efekt tDCS u zdravých kontrol (Dedoncker, Brunoni, Baeken, & Vanderhasselt, 2016; Hill, Fitzgerald, & Hoy, 2016) ukazují na možný efekt anodální stimulace v oblasti F3 (prefrontální kůry) na kognitivní funkce, konkrétně na zlepšení pracovní paměti. Doposud největší publikovaná studie s 49 pacienty (Orlov et al., 2017) zjistila významnější dlouhodobý účinek tDCS na pracovní paměť v porovnání s placebem. Pilotní studie (Nienow, MacDonald, & Lim, 2016) prezentuje zlepšení v oblasti kognitivních funkcí (hodnoceno MATRICS) po 16 týdenní kombinaci stimulace tDCS (celkem 28 aplikací) a kognitivního tréninku.

Svou roli při remediaci ve snaze o zmírnění dopadu kognitivního deficitu hrají také aktivity, které primárně zaměřeny tímto směrem nejsou. Hovoříme o individuální nebo rodinné psychoterapii, psychoedukačních programech nebo nácviku sociálních dovedností.

Endofenotypy schizofrenie

Jelikož ještě etiopatogeneze onemocnění rozvoje onemocnění není zcela známa, nelze ani stanovovat biomarkery, které by potvrzovaly přítomnost tohoto onemocnění. Je ale možné pátrat po endofenotypech v podobě různých biologických variací nasvědčujících přítomnosti zděděných

rizikových znaků pro rozvoj onemocnění (Allen, Griss, Folley, Hawkins, & Pearlson, 2009). Endofenotyp onemocnění se vyznačuje tím, že se jedná o dědičný znak, který má prokázanou spojitost s onemocněním, neměl by být závislý na akutním stadiu onemocnění, v postižených rodinách by se měl vyskytovat společně s daným onemocněním a především by měl být přítomen u zdravých příbuzných pacienta významně více než ve všeobecné populaci (Gottesman & Gould, 2003). To jsou jakási základní kritéria pro posuzování endofenotypu daného onemocnění. Dále by měl mít endofenotyp blíže k příčinám než k následkům onemocnění nebo k jejím diagnostickým kritériím. S určitou pravděpodobností pak výskyt tohoto znaku může sloužit k predikci daného onemocnění. Míra vyjádření tohoto znaku by měla být spolehlivě měřitelná (Hosák, 2012).

Neurokognitivní změny

Neurokognitivní změny lze vysledovat, jak u zdravých příbuzných pacientů s psychotickým onemocněním (Bora et al., 2014), tak i u skupiny osob v riziku rozvoje onemocnění (Chu et al., 2019). To přivádí současné vědce k hypotéze o kognitivním deficitu jako možném endofenotypu schizofrenie. Seidman et al. (2015) v rámci velkého konsorcia pro výzkum genetiky u schizofrenie (COGS) určuje pomocí faktorové analýzy dat získaných od pacientů a jejich zdravých sourozenců 5 faktorů, jako možných kognitivních endofenotypů: 1) epizodická paměť, 2) pracovní paměť, 3) bdělost/zaměřená pozornost (perceptual vigilance), 4) vizuální abstrakce a 5) inhibiční procesy. Odhady dědičnosti pro faktory se pohybovaly od 22% (epizodická paměť) do 39% (vizuální abstrakce). Výzkumy neurokognitivního deficitu jako rizikového faktoru pro rozvoj schizofrenie, jsou zpravidla realizovány na 6 různých populacích (Seidman, Giuliano, et al., 2006): 1) biologických příbuzných s vysokým genetickým rizikem, včetně dvojčat, 2) klinických high-risk (v prodromální fázi), 3) pacienti s diagnózou pohybující se v psychotickém spektru (jako je např. schizotypální porucha osobnosti) 4) výzkumná high-risk skupina (identifikovaná pomocí dotazníků se stanoveným mezním skóre), 5) prospektivní kohortové studie u populace v potencionálním riziku a 6) u pacientů se schizofrenií. Přestože všechny přístupy jsou významné pro porozumění neurokognitivním změnám souvisejícím s rozvojem schizofrenie, vzhledem k zaměření práce se zde věnujeme pouze skupině příbuzných pacientů a klinicky rizikové populaci.

Neurokognitivní změny u příbuzných pacientů

Meta-analýza z roku 2014 (Bora et al., 2014) potvrzuje mírně horší kognitivní výkon u příbuzných pacientů se schizofrenií oproti zdravým kontrolám ve všech měřených kognitivních doménách, tedy rychlost zpracování informací, verbální paměť, vizuální paměť, pracovní paměť, pozornost a verbální fluence. Longitudinální studie (Islam et al., 2018) potvrzuje pět stabilních kognitivních profilů u pacientů: závažné kognitivní oslabení, středně závažné, mírné, normální a výborný kognitivní výkon. Těmito profilům současně odpovídají čtyři kognitivní profily u sourozenců – od středně závažného oslabení až výborný výkon. Quee, Alizadeh, Aleman, van den Heuvel, and Investigators (2013)

popsali pomocí hierarchické clusterové analýzy tři podobné clusterly kognitivního výkonu; jsou to: „normální“, „smíšený“ a „oslabený“. Těmto clusterům téměř totožně odpovídaly kognitivní výkony jejich sourozenců. Nejzasaženější oblasti kognitivního profilu u sourozenců jsou exekutivní schopnosti, rychlost zpracování informací a všeobecná inteligence (Cella, Hamid, Butt, & Wykes, 2015). Totožné výsledky autoři potvrzují i u ultra-high risk osob (UHR), tedy jedinců ve vysokém riziku rozvoje schizofrenie. Při porovnání těchto dvou skupin je oslabení IQ a premorbidního IQ u příbuzných robustnější než u UHR. Naopak UHR prokazují závažnější oslabení vizuoprostorové pracovní paměti než příbuzní pacientů se schizofrenií. Nejzávažnější oslabení kognitivních funkcí bylo pozorováno u jedinců, kde dochází k prolnutí těchto dvou faktorů, tedy je zde genetické riziko a současně přítomnost mírných známek psychotického onemocnění.

Neurokognitivní změny u jedinců ve vysokém riziku (high-risk)

U zhruba 20%-35% high-risk jedinců (HR) dochází do dvou let k plnému rozvoji symptomů psychózy (Fusar-Poli et al., 2012). Jako nejúčinnější pro predikci rozvoje psychózy u HR se ukazuje kombinace klinických a demografických údajů (Cannon et al., 2008). Nejzásadnějšími prediktory jsou vyšší výskyt neobvyklých myšlenek a podezřívavost, pokles v oblasti sociální kognice, nižší verbální učení a paměťové schopnosti, pomalejší rychlost zpracování informací a nižší věk (Cannon et al., 2016). I když v meta-analýze (Bora et al., 2014) vykazují UHR, u kterých následně dochází k rozvoji psychotického onemocnění, závažnější kognitivní oslabení než u skupiny UHR, u kterých k plnému rozvoji nedochází, tento rozdíl má pouze malý klinický efekt, effect size (Cohenovo $d=0,5$) a možnost predikce prognózy dalšího vývoje na základě kognitivního deficitu je tedy velmi omezená. K obdobnému závěru docházejí i novější studie, tedy lze nalézt kognitivní oslabení u skupiny UHR, toto oslabení nicméně není dostatečně silným indikátorem predikce rozvoje psychózy (Lin et al., 2013).

U osob v klinickém riziku rozvoje schizofrenie (CHR) se také potvrzuje mírné oslabení kognitivních funkcí, které svým profilem odpovídám nálezům zjištěným u příbuzných pacientů (Bora et al., 2014; Chu et al., 2019). Nicméně u této skupiny nastává obtíž s velkou heterogenitou dalšího průběhu, tedy zda příznaky odezní (falešně pozitivní jedinci) nebo dojde k rozvoji onemocnění, ať už schizofrenie nebo jiného z psychotického spektra jako jsou např. schizoafektivní porucha nebo porucha s bludy

Další zvažované endofenotypy schizofrenie

Strukturální změny mozku popisované u pacientů se schizofrenií naplňují některá kritéria endofenotypu (Prasad & Keshavan, 2008): 1) mají prokázanou spojitost s onemocněním, 2) jsou relativně specifické pro schizofrenii, 3) jsou přítomny u zdravých příbuzných, 4) zdá se, že se objevují i v širším spektru psychopatologie související se schizofrenií, 5) jsou středně až vysoce dědičné a 6) jsou spolehlivě kvantifikovatelné. Výsledky meta-analýzy (Cooper, Barker, Radua, Fusar-Poli, & Lawrie, 2014) uvádí jako možný endofenotyp snížení i zvýšení density šedé hmoty v různých

oblastech. Snížení density spojené s hyperaktivací bylo pozorováno v oblastech levého inferiorního frontálního gyru/amygdaly a snížení density spojené s hypoaktivací v thalamu.

Z neurofyzilogického hlediska byly zkoumány deficity spojené s nedostatečnou inhibicí v průběhu sensorického gatingu, jež může vést k zaplavení informacemi (Menon & Uddin, 2010). V této souvislosti byla identifikována jako možný endofenotyp abnormalita při supresi evokovaných potenciálů (P50) při auditivních stimulech, která je regulována především hipokampálními okruhy (Braff, 2015).

Role neurosteroidů je v současnosti sporná. Nejkonzistentnějším nálezem je vyšší hladina kortizolu v klinicky vysoce rizikové populaci (Walker et al., 2013). V této souvislosti může být alterace hypothalamo-hypofyzární osy, přítomná při první epizodě schizofrenie, spojena s nižším objemem levého hipokampu (Mondelli et al., 2010) a může tedy hrát roli při rozvoji paměťových deficitů (Knytl et al., 2019).

Existuje velké množství důkazů prokazujících genetický vliv na epidemiologii schizofrenie (Gejman, Sanders, & Duan, 2010). Konvenční metody ale nedokázaly identifikovat specifické geny s dostatečnou velikostí účinku, které zvyšují riziko rozvoje onemocnění. Výzkum se zaměřuje na objasnění role následujících genů: DISC 1, katechol-O-methyltransferáza, dysbindin, G72, neuregulin 1 a RGS4 (Hashimoto et al., 2006). Genetická rizika pro rozvoj schizofrenie by z pohledu definice endofenotypu měla být i u pacientů s diagnózou v širším spektru psychotických poruch, např. u schizotypální poruchy osobnosti.

Experimentální část

Cíle výzkumné práce

Hlavním cílem předkládaného výzkumu bylo zmapování kognitivních funkcí u zdravých příbuzných (sourozenců) pacientů s psychotickým onemocněním. Vytvořením neurokognitivních profilů této skupiny a následně jejich porovnáním s výkonem pacientů s psychotickým onemocněním a zdravými kontrolami chceme objasnit, v jakých doménách vzniká primární oslabení a nastínit trajektorii kognitivního deficitu u schizofrenie. Detailní popis kognitivního deficitu a změn ve vzájemné provázanosti kognitivních domén bude dále nápomocný při výzkumu endofenotypů psychotických onemocnění. Dalším dílčím cílem předkládané studie je ozřejmit, zda deficity ve specifických doménách mají souvislost s metabolickými změnami v hlavních uzlech salientní sítě (tedy ACC a AI) dle teorie triple network dysfunction. Jako předpokládané domény primárního oslabení byly dle studia soudobé literatury vybrány: rychlost zpracování informací, pracovní paměť a exekutivní schopnosti. Výsledky této části mohou posílit závěry plynoucí z hlavní části, a sice určit primární oblast poškození a její další vývoj. Celkově výsledky studie přispějí k hlubšímu porozumění neuropsychopatologických změn u schizofrenie.

Hypotézy

- 1) Výkon v kognitivních testech bude signifikantně horší u skupiny pacientů s psychotickým onemocněním než u zdravých kontrol.
- 2) Výkon v kognitivních testech bude u příbuzných pacientů s psychotickým onemocněním v měřených kognitivních doménách horší než u zdravých kontrol.
- 3) Výkon v kognitivních testech bude u příbuzných pacientů lepší než u pacientů s psychotickým onemocněním ve všech oblastech.
- 4) U pacientů s psychotickým onemocněním budou patrné spektroskopické změny v oblasti insuly a předního cingulárního kortexu, které budou statisticky významně souviset s mírou kognitivního deficitu v oblastech rychlost zpracování informací, pracovní paměť a exekutivní funkce.
- 5) U příbuzných pacientů s psychotickým onemocněním budou patrné spektroskopické změny v oblasti přední insuly a předního cingulárního kortexu, které budou statisticky významně souviset s mírou kognitivního narušení v oblastech rychlost zpracování informací, pracovní paměť a exekutivní funkce.

Výzkumný soubor

Výzkumný soubor byl tvořen čtyřmi skupinami: pacienti s první epizodou psychotického onemocnění (1) a k nim dle věku a vzdělání přiřazená kontrolní skupina (2). Další skupinou byli zdraví sourozenci těchto pacientů (3) a k nim dle věku a vzdělání přiřazená kontrolní skupina (4). Dvě kontrolní skupiny

byly zvoleny z důvodu odlišnosti věku a stupně vzdělání u pacientů a jejich sourozenců. Odlišnosti těchto proměnných by při porovnání mohly ovlivnit výsledné rozdíly mezi výkonem v kognitivních testech u jednotlivých skupin. Vstupní kritéria byla zvolena následovně: věk 15-35; česky mluvící. U pacientů potvrzená diagnóza schizofrenie nebo akutní psychotická porucha se schizofrenními symptomy nebo jiná schizofrenní porucha splňující kritéria dle MKN-10. U kontrolních skupin nebo sourozenců byla podmínkou k zařazení absence psychotické diagnózy. Tato skutečnost byla ověřována vyšetřením pomocí Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.). Pacienti byli zařazení v průběhu nebo krátce po odeznění první epizody onemocnění. Jejich stav musel být klinicky stabilní (bez akutních symptomů). Vylučujícími kritérii pro všechny skupiny bylo: přítomnost neurologického nebo endokrinního onemocnění, organické poruchy mozku, závislost na návykových látkách (aktuální i v minulosti), mentální retardace a motorický nebo percepční handicap. MRI vyšetření se nemohly zúčastnit osoby, které měly v těle kovové implantáty, náhrady nebo implantované elektrické stimulační přístroje (např. kardiostimulátory)

Výzkumný design

Jednalo se o kohortovou studii, která byla realizována v Národním ústavu duševního zdraví, Klecany, Česká republika. Design studie byl schválen místní etickou komisí. Všichni zúčastnění vstoupili do studie dobrovolně a podepsali informovaný souhlas. Po vstupu do studie byla zjišťována základní demografická data (pohlaví, věk, počet let vzdělání, sociální status) a klinické údaje (zdravotní anamnéza, délka trvání onemocnění, medikace). Následně každý absolvoval pohovor se zaškoleným psychiatrem pro potvrzení diagnózy (pacienti) nebo k jejímu vyloučení (kontrolní skupiny a sourozenci). Dále proběhlo testování neuropsychologickými testy, měření v magnetické rezonanci a vyplňování dotazníkových metod. Každému účastníkovi byly v závěru sděleny výsledky testových metod a případně předána doporučení kognitivní remediaci.

Kognitivní testování

Neuropsychologické testování bylo prováděno školeným psychologem. Faktorové analýzy kognitivních funkcí u schizofrenie opakovaně ukazují deficit v šesti nebo sedmi doménách: pozornost, verbální, vizuální a pracovní paměť, rychlost zpracování informací, exekutivní funkce (řešení problému a abstrakce) (Nuechterlein et al., 2008). Testová baterie proto byla navržena tak, aby právě výkon v těchto doménách měřila alespoň dvěma testy. Pro hodnocení kognitivního výkonu jsme použili dle studia příslušné literatury základní neurokognitivní testy (Lezak et al., 2004; Preiss M., 2012) a vybrané dílčí testy z WAIS-III (Wechsler, 2010), jež jsme přiřadili k standardně užívaným kognitivním doménám (Harvey, 2019). Doménu exekutivních funkcí jsme na základě analýzy pilotních dat rozdělili na dvě podskupiny: abstrakce a řešení problému. Přehled testů, které byly součástí neuropsychologické baterie, je uveden v tabulce č. 1. Přehled domén je zobrazen na diagramu č.1. Testy byly administrovány převážně metodou tužka-papír, část byla prováděna na počítači

(WCST, Tower of London/ToL, Continuous Performance Test/CPT). Celková doba administrace neuropsychologických metod trvala max. 120 minut.

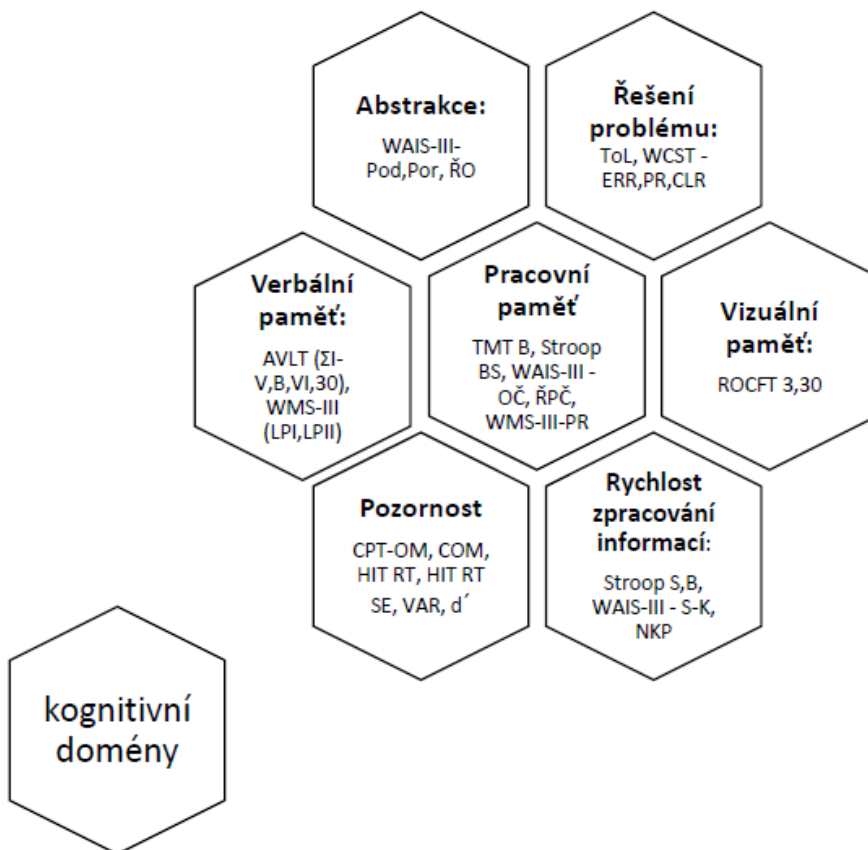
Tabulka č. 1: Popis neuropsychologické baterie – zařazené testy a jejich subtesty, interpretace testových skóre a jejich přiřazení k příslušné doméně

test	Subtest/část	popis	Příslušnost k doméně
Rey-Osterriethova komplexní figura (ROCFT)	Vybavení figury po 3 minutách (ROCFT 3)	Počet bodů získaný za přesnost kresby, včetně správného umístění detailů, při vybavování po 3 minutách. Testový skóre odpovídá celkovému počtu bodů (max. 36)	Vizuální paměť
Rey-Osterriethova komplexní figura (ROCFT)	Vybavení figury po 30 minutách (ROCFT 30)	Počet bodů získaný za přesnost kresby, včetně správného umístění detailů, při vybavování po 30 minutách. Testový skóre odpovídá celkovému počtu bodů (max. 36)	Vizuální paměť
Paměťový test učení (AVLT)	Σ pokusů I-V	Bod je přiřazen za každé vybavené slovo v rámci jednoho pokusu. Testový skóre udává celkový počet bodů v pokusech I-V.	Verbální paměť
Paměťový test učení (AVLT)	Pokus B	Bod je přiřazen za každé vybavené slovo ze seznamu B. Testový skóre udává celkový počet bodů při vybavování seznamu B.	Verbální paměť
Paměťový test učení (AVLT)	Pokus VI	Bod je přiřazen za každé vybavené slovo ze seznamu A po interferenci. Testový skóre udává celkový počet bodů při vybavování seznamu A.	Verbální paměť
Paměťový test učení (AVLT)	Vybavení po 30 minutách	Bod je přiřazen za každé slovo ze seznamu A vybavené po 30 minutách.	Verbální paměť
Wechsler Memory Scale (WMS-III)	Logická paměť I (LPI)	Bod je přiřazen za každý vybavený detail příběhu. Testový skóre odpovídá součtu bodů získaných při okamžitém vybavování příběhů A a 2xB.	Verbální paměť
Wechsler Memory Scale (WMS-III)	Logická paměť II (LPII)	Bod je přiřazen za každý vybavený detail příběhu. Testový skóre odpovídá součtu bodů získaných při oddáleném vybavování po 30 minutách u příběhu A a B.	Verbální paměť
Wechsler Memory Scale (WMS-III)	Prostorový rozsah (PR)	Bod je přiřazen za každou správně vybavenou prostorovou sekvenci. V první části popředu, v druhé části pozpátku. Testový skóre odpovídá součtu bodů za obě části.	Pracovní paměť
Wechslerův test inteligence pro dospělé (WAIS-III)	Opakování čísel (OČ)	Bod je přiřazen za každou správně vybavenou řadu čísel. V první části popředu, v druhé části pozpátku. Testový skóre odpovídá součtu bodů za obě části.	Pracovní paměť
Wechslerův test inteligence pro dospělé (WAIS-III)	Symboly-kódování (S-K)	Testový skóre je součtem symbolů, které subjekt správně přiřadí podle klíče k číslům za časový limit	Rychlost zpracování informací

Wechslerův test inteligence pro dospělé (WAIS-III)	Podobnosti (Pod)	Testový skór je počet správně zodpovězených podobností mezi dvěma slovy	Abstraktní uvažování
Wechslerův test inteligence pro dospělé (WAIS-III)	Porozumění (Por)	Testový skór je počet správných odpovědí na otázky vztahující se k pochopení prakticky sociálních otázek	Abstraktní uvažování
Wechslerův test inteligence pro dospělé (WAIS-III)	Řazení obrázků (ŘO)	Testový skór je počet správně seřazených kartiček, které vyjadřují příběh	Abstraktní uvažování
Wechslerův test inteligence pro dospělé (WAIS-III)	Řazení písmen a čísel (ŘPČ)	Bod je přiřazen za každou správně vyjmenovanou řadu. Testový skór odpovídá celkovému počtu bodů.	Pracovní paměť
Test verbální fluence (NKP)		Bod je přiřazen za každé vybavené slovo. Testový skór odpovídá součtu bodů ve všech pokusech.	Rychlost zpracování informací
Test cesty (TMT)	Část A	Skór odpovídá času v sekundách, potřebný pro spojení čísel za sebou	Rychlost zpracování informací
Test cesty (TMT)	Část B	Skór odpovídá času v sekundách potřebný pro spojení střídavě čísel a písmen	Pracovní paměť
Stroopův test (Stroop)	Slova (S)	Skór odpovídá počtu slov přečtených za časový limit	Rychlost zpracování informací
Stroopův test (Stroop)	Barvy (B)	Skór odpovídá počtu barev pojmenovaných za časový limit	Rychlost zpracování informací
Stroopův test (Stroop)	Barevná slova (BS)	Skór odpovídá počtu správně pojmenovaných barev inkongruentních se sémantickým obsahem za časový limit	Pracovní paměť
Tower of London (ToL)		Počet bodů za správně vyřešenou úlohu – přeskládání barevných koulí z výchozí do cílové podoby s co nejmenším počtem tahů	Řešení problému
Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	Perseveratives responses (PR)	PR je odpověď, kdy klient setrvává u pravidla třídění, které není správné. Testový skór je součtem těchto odpovědí.	Řešení problému
Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	Errors (ERR)	Počet odpovědí nevyhovujících třídícímu principu	Řešení problému
Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	Conceptual level response (CLR)	Počet pokusů, ve kterých jsou správně po sobě tři a více odpovědi	Řešení problému
Continuous performance test (CPT)	Omissions (OM)	Počet vynechaných X	Pozornost
Continuous performance test (CPT)	Commissions (COM)	Počet nesprávných odpovědí na ne-cílové podněty (non-X)	Pozornost
Continuous performance	Hit Reaction Time	Průměrný reakční čas u správných odpovědí v celém	Pozornost

test (CPT)	(HIT RT)	testu	
Continuous performance test (CPT)	Hit Reaction Time Standard Error (HIT RT-SE)	Skór představuje konzistentnost reakčního času v průběhu celého testu. Čím větší je číslo, tím je větší nekonzistentnost	Pozornost
Continuous performance test (CPT)	Variability (VAR)	Skór představuje konzistentnost reakčního času v průběhu jednotlivých segmentů.	Pozornost
Continuous performance test (CPT)	Detectability (d')	Skór představuje rozdíl mezi správně určenými cílovými (X) a distraktorovými podněty (non-X)	Pozornost

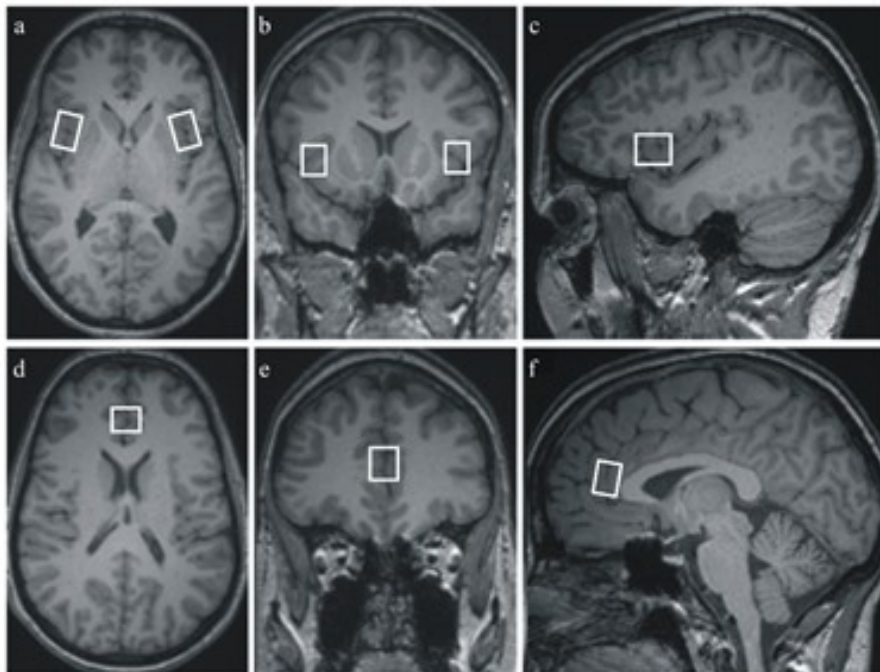
Diagram č1: Přehled kognitivních domén



Spektroskopie

Protonová MR spektroskopie měří neinvazivně koncentrace metabolitů v mozku na základě odlišných rezonančních vlastností protonů jednotlivých metabolitů (Večeřa, 2016). V mozku je obsaženo velké množství metabolitů, z nichž však jen málo lze úspěšně měřit. Protonová MR spektroskopie představuje metodu, která umožňuje sledovat prostorové rozložení koncentrace některých metabolitů v normální a patologické tkáni (Dezortová, 2017). Metabolity identifikujeme pomocí chemických posunů jejich rezonančních čar vztahovaných ke zvolenému standardu. Patologické stavy mozku se pak projevují kvantitativními změnami signálů, změnami jejich poměrů, event. přítomností signálů, které v normálním mozku nedetekujeme (Večeřa, 2016).

Protonová MR spektroskopie (^1H -MRS protokol) zahrnovala tři oblasti zájmu (volume of interest/VOI): ACC a symetrické oblasti pravé a levé In (obr. 3). Pro ACC byl VOI umístěn midsagitálně, anteriorně genu corporis callosi. VOI byl umístěn přesně na rostrálním okraji corpus callosum jako kolmá osa k AC-PC linii. Voxel pro In byl umístěn na operculum frontale. Anteriorní část voxelu byla zarovnána s anteriorním okrajem insuly. Snímky z magnetické rezonance byly použity pro lokalizaci spektroskopických VOI.



Obr. 3: Umístění spektroskopických voxelů pro pravou a levou In (a,b,c) a ACC (d,e,f)

Spektrální analýza byla provedena pomocí modelu lineární kombinační metody (LCModel). Pro výpočet metabolických koncentrací byla použita jako vnitřní standard voda. LCModel ukázal koncentraci sloučenin cholinu (Cho), N-acetylaspartátu (NAA), celkového kreatinu, myo-inositolu, kyseliny gama-aminomáselné, glutamátu a glutaminu.

Pilotní analýzy určily metabolity, které rozlišovaly mezi pacienty a zdravými kontrolami. Jednalo se o NAA a Cho, které byly použity předkládané studie jako markery morfologických změn v těchto oblastech. Pokles NAA může odrážet poškození nebo úbytek neuronů.

Statistická analýza

Kognitivní skóry

Hrubý skór v kognitivních testech u každého subjektu byl převeden na standardní z-skór. Jako průměrná hodnota populace (průměr a směrodatná odchylka) byly použity výsledky testů od větší kontrolní skupiny zdravých dobrovolníků (N=114). Jednotlivé testy byly rozděleny do sedmi domén (viz diagram č. 1). Hodnota každé domény byla spočítána jako kompozitní skór složený z průměrných hodnot testů tvořících danou doménu. U každé domény pro každou skupinu byly zobrazeny box ploty pro identifikaci odlehlých měření (outliers = vzdálenější o více než 1,5x mezikvartilový rozsah), jež posléze nebyly zahrnuty do komparativních výpočtů.

Deskriptivní statistika a porovnání výzkumných skupin

U ordinálních proměnných byl proveden test normality (Shapiro-Wilk test) a zobrazen histogram pro určení normálního rozložení souboru. V případě nenormálního rozložení byly použity neparametrické verze t-testů nebo ANOVY (např. Mann-Whitney test nebo Kruskal-Wallis test) pro porovnání rozdílů mezi skupinami. Výsledky vícečetných porovnání byly korigovány pomocí Bonferroniho korekce. Předpokládané vztahy mezi proměnnými byly ověřeny u nominálních dat kontingenční tabulkou a Cramerovým V, u ordinálních dat pomocí Pearsonova korelačního koeficientu. Analýza dat byla realizovaná s pomocí programu IBM SPSS Statistics 23.

Kognitivní subtypy u sourozenců

Výzkumná skupina sourozenců byla dle svého kognitivního výkonu rozdělena do třech skupin dle Quee, Alizadeh, Aleman, van den Heuvel, and Investigators (2013). První skupinu tvořili sourozenci bez jakéhokoliv kognitivního deficitu, jejichž výkon byl srovnatelný s výkonem zdravých kontrol (označení jako „bez obtíží“). Druhou skupinu („částečný deficit“) tvořili sourozenci s částečným kognitivním oslabením, tzn. výkon pouze v jedné kognitivní doméně se pohyboval o 1 směrodatnou odchylku pod průměrem. Sourozenci s globálním kognitivním deficitem (označení jako „globální deficit“), tedy s výkonem u dvou a více domén pod průměrem, byli přiřazeni do třetí skupiny. Pacienti byli přiřazeni k již vytvořeným skupinám sourozenců dle příbuznosti (při rozřazování tedy nehrál

jejich kognitivní výkon roli, pouze příbuznost k sourozenci). Pokud měl pacient více jako jednoho sourozence zařazeného do studie, byl pro detailnější analýzu náhodně vybrán pouze jeden z nich.

Přehled dosažených výsledků

Studijní soubor

Celkem výzkumný soubor tvořilo 120 subjektů: 1) 33 sourozenců pacientů s psychotickým onemocněním. Jeden sourozenec musel být ze studie vyřazen kvůli propuknutí psychotického onemocnění krátce po vstupu do studie. Jeden zdravý sourozenec byl vyřazen, protože jeho příbuzný pacient odstoupil ze studie. Celkem je tedy zařazeno 31 sourozenců (průměrný věk 25 let, $sd=7.55$, 36% ženy), 2) 31 zdravých kontrol k sourozencům (průměrný věk 29, $sd = 7,12$, 36 % ženy), 3) 29 pacientů s první epizodou psychotického onemocnění (průměrný věk 27, $sd.= 6,2$; 45% ženy), 4) 29 subjektů tvořících jejich kontrolní skupinu (průměrný věk 27, $sd.= 5,6$; 45 % ženy). U 27 pacientů je vždy zařazen jeden sourozenec, od 2 pacientů jsou zařazeni dva příbuzní zdraví sourozenci, proto celkový počet 29 pacientů. Pro podrobnější analýzy profilů byl vždy náhodně vybrán pouze jeden sourozenec. Všichni pacienti měli diagnostikované onemocnění psychotického spektra naplňující kritéria MKN 10 (paranoidní schizofrenie F20.0 N=18, akutní psychotická porucha F23.0 N=11).

Skupiny se statisticky významně nelišily věkem ($p= 0,975$ pro sourozence a jejich zdravé kontroly; $p=0,797$ pro pacienty a jejich kontroly). Ve vzdělání se odlišovala skupina pacientů od kontrol (Cramerovo $V=0,47$, $p=0,005$). U kontrolní skupiny pro pacienty chybí zastoupení základní školy. Sourozenci se od své kontrolní skupiny ve vzdělání neodlišovali (Cramerovo $V=0,137$, $p=0,761$).

U skupiny pacientů se první příznaky onemocnění objevovaly v průměru u mužů ve věku 25 let ($sd=6,4$) a u žen 28 let ($sd=5,1$). Délka doby neléčené psychózy byla v rozsahu 0-12 měsíců, průměr byl 2,00 ($sd=5,00$), medián byl 0,5. Délka doby léčby antipsychotiky se pohybovala 0-31 měsíců, průměr 7,04 ($sd=10,55$), medián 1,75. Chlorpromazinový ekvivalent (v mg) se pohyboval v rozmezí 48-853, průměr byl 358,52 ($sd=168,90$), medián 354.

Přehled demografických údajů všech výzkumných skupin je uveden v tabulkách č. 2a,b,c.

Pro navazující část studie, tedy porovnání spektroskopických změn, byla použita data od 17 pacientů, 17 kontrol a 17 sourozenců. Vyšetřeno bylo celkem dohromady 91 subjektů. Vyřazeno bylo 5 pacientů a 3 kontroly pro patologické nálezy na MRI, u 2 pacientů byla dodatečně zjištěna delší doba od propuknutí onemocnění, než byla ve vstupních kritériích (delší než dva roky), 5 kontrol a 1 sourozenec neabsolvovali kognitivní testy, 1 kontrola byla vyřazena pro zjištění psychiatrické diagnózy a u 1 kontroly byla zjištěna pozitivní rodinná anamnéza. Nakonec tedy byla použita data od 17 sourozenců, k nim bylo vybráno ze zbylého souboru náhodným výběrem 17 pacientů a 17 zdravých kontrol.

Tabulka č 2a: Deskriptivní statistika porovnávaných skupin: pacienti a kontrolní skupina

proměnná/skupina	Pacienti (N=29)	Rozdíly mezi skupinami	Kontroly k pacientům (N=29)
Věk, roky (sd)	27 (6,2)	F=0,67; p=0,79	27 (5,6)
Pohlaví (Ž/M)	16/13		16/13
Vzdělání		Cramerovo V =0,47; p=0,005	
• Základní škola	8		0
• Střední odborné učiliště	3		2
• Střední škola	6		16
• Vysoká škola	12		11
Sociální status		Cramerovo V=0,25, p=0,308	
• Zaměstnaný / student	16		16
• Nezaměstnaný /invalidní důchod	1		0
• Částečný úvazek/chráněné místo+ID	4		1
• Mateřská dovolená	0		0
• Neuvedeno	8		12

Tabulka č 2b: Deskriptivní statistika porovnávaných skupin: sourozenci a kontrolní skupin

proměnná/skupina	Sourozenci (N=31)	Rozdíly mezi skupinami	Kontroly k sourozencům (N=31)
Věk, roky (sd)	29 (7,55)	F=0,067 p=0,797	29 (7,12)
Pohlaví (Ž/M)	11/20		11/20
Vzdělání		Cramerovo V=0,14, p=0,761	
• Základní škola	1		1
• Střední odborné učiliště	1		0
• Střední škola	15		14
• Vysoká škola	14		16
Sociální status		Cramerovo V =0,26; p=1,113	
• Zaměstnaný / student	24		22
• Nezaměstnaný /invalidní důchod	0		0
• Částečný úvazek/chráněné místo+ID	3		1
• Mateřská dovolená	0		0
• Neuvedeno	4		8

Tabulka č. 2: Doplňující deskriptiva u skupiny pacientů

Proměnná	Průměr	sd	Median	Minimum	Maximum
Věk v době prvních příznaků (roky), průměr (sd)	26.13	5.98	26.83	16.10	37.14
Délka neléčené psychózy (měsíce) - průměr (sd)	1.89	0.5	3.59	0	12
Chlorpromazinový ekvivalent (mg) - průměr, (sd)	358.52	168.91	354	48	853
Schneiderovské příznaky (%)	23 (79)				
Afektivní příznaky (%)	7 (24)				
PANSS P (sd)	11.14	4.15	10	7	23
PANSS N (sd)	16.55	5.99	14	8	32
PANSS G (sd)	28.59	7.48	29	18	52
PANSS Σ (sd)	56.28	15.24	55	34	94

Rozdíly mezi skupinami

Výkon ve všech měřených doménách se u skupiny pacientů statisticky významně lišil od skupiny zdravých kontrol, konkrétně: vizuální paměť ($F=3,98$, $p>0,00$), verbální paměť ($F=2,02$, $p>0,00$), pracovní paměť ($F=5,61$, $p>0,00$), pozornost ($F=2,22$, $p>0,00$), rychlost zpracování informací ($F=2,80$, $p>0,00$), abstrakce ($F=8,56$, $p>0,00$) a řešení problému ($F=15,85$, $p>0,00$). Největší rozdíly mezi skupinami byly v doménách vizuální paměť a řešení problému. Výkon se u skupiny sourozenců statisticky významně lišil od výkonu zdravých kontrol pouze v doméně abstrakce ($F=3,59$, $p>0,00$). Největší rozdíly mezi skupinami byly v doménách abstrakce, pracovní a verbální paměť. Zřejmý trend u paměti nedosahuje statistické významnosti. Sourozenci oproti své kontrolní skupině podávali statisticky nevýznamně lepší výkon v doméně vizuální paměť a pozornost. Pacienti a jejich sourozenci se statisticky lišili v doméně vizuální paměť a rychlost řešení problému ve prospěch sourozenců. V doménách verbální paměť, pracovní paměť a pozornost nebyl po aplikaci Bonferroniho korekce rozdíl statisticky významný. U domén abstrakce a řešení problému byl rozdíl mezi sourozenci a pacienty statisticky nevýznamný. Jak ukazuje graf č. 1, pacienti podávají nejnižší výkon ve všech měřených doménách. Na druhou stranu u zdravých kontrol se výkon ve všech doménách pohyboval v očekávaném pásmu průměru. Výkon v kognitivních testech u sourozenců se pohyboval mezi pacienty a zdravými kontrolami. Hodnoty kognitivních domén pro každou skupinu a jejich porovnání jsou v tabulce č. 3 a 4.

Souvislost mezi úrovní kognitivních funkcí a rodinným stavem nebo zaměstnaností nemohla být ověřena, protože většina respondentů žije v rodině a je zaměstnaná nebo studuje. Ostatní skupiny obsahují příliš nízký počet subjektů. U pacientů jsme nezaznamenali statisticky významný vztah mezi výkonem v kognitivních testech a věkem prvních příznaků, délkou neléčené psychózy, chlorpromazinovým ekvivalentem a škálou PANSS (tabulka č. 5). Z demografických údajů byla potvrzena středně silná korelace (Pearsonova korelace = 0,44) mezi délkou neléčené psychózy a pozitivními příznaky měřenými škálou PANSS.

Tabulka č. 3: Ověření hypotéz mezi skupinou pacienti a zdravé kontroly – průměrné hodnoty domén u obou skupin a výsledky t-testu pro nezávislé soubory

doména	Pacienti	Kontroly pacientů	Rozdíly mezi skupinami
Vizuální paměť, z-skór průměr (sd)	-0,93 (1,15)	0,21 (0,75)	F=3,98 p>0,001
Verbální paměť, z-skór průměr (sd)	-1,10 (0,98)	0,10 (0,71)	F=2,02 p>0,001
Pracovní paměť, z-skór průměr (sd)	-0,88 (1,19)	0,03 (0,51)	F=5,61 p>0,001
Pozornost, z-skór průměr (sd)	-0,49 (0,80)	0,21 (0,51)	F=2,22 p>0,001
Zpracování informací, z-skór průměr (sd)	-0,92 (0,88)	-0,01 (0,60)	F=2,80 p>0,001
Abstrakce, z-skór průměr (sd)	-0,90 (1,15)	-0,03 (0,72)	F=8,56 p>0,001
Řešení problému, z-skór průměr (sd)	-0,91 (2,04)	0,20 (0,74)	F=15,85 p>0,001

Bonferroniho korekce je 0,007

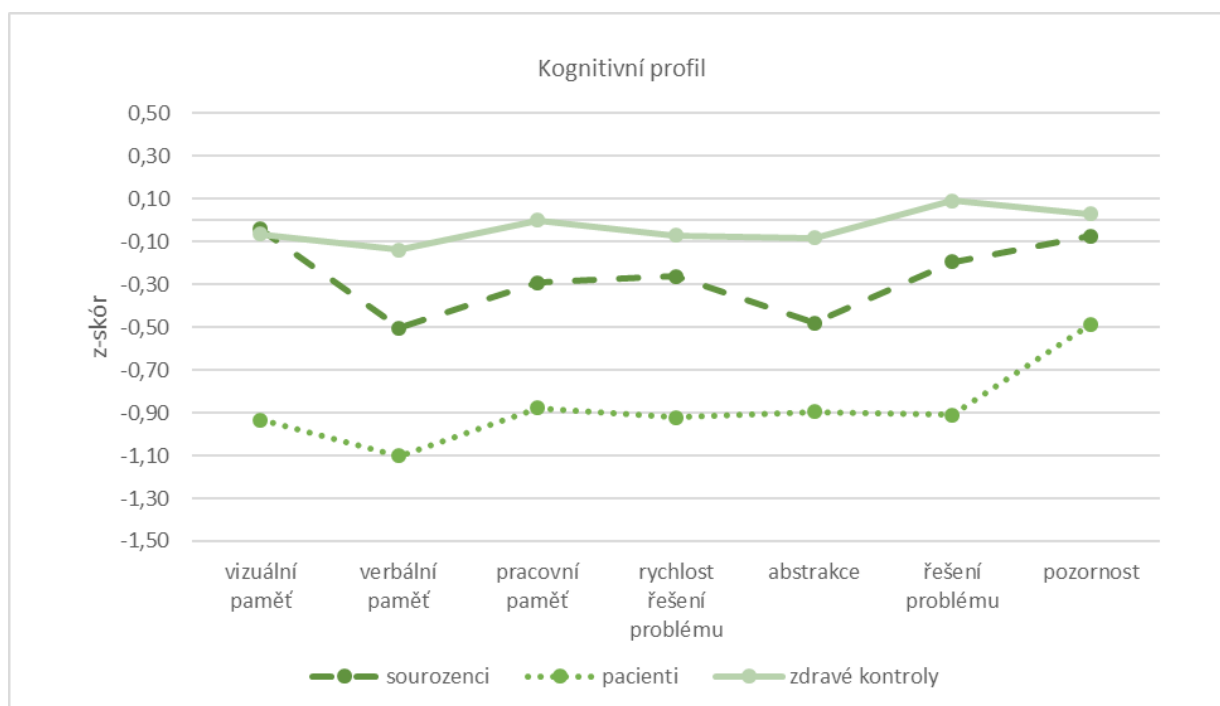
Tabulka č. 4: Ověření hypotéz mezi skupinou sourozenci a zdravé kontroly – průměrné hodnoty domén u obou skupin a výsledky t-testu pro nezávislé soubory

doména	Sourozenci	Kontroly sourozenců	Rozdíly mezi skupinami
Vizuální paměť, z-skór průměr (sd)	-0,04 (1,08)	-0,34 (1,16)	F=0,83 p=0,291
Verbální paměť, z-skór průměr (sd)	-0,50 (0,69)	-0,18 (0,77)	F=0,02 p=0,083
Pracovní paměť, z-skór průměr (sd)	-0,29 (0,76)	0,03 (0,64)	F=0,65 p=0,078
Pozornost, z-skór průměr (sd)	-0,26 (0,77)	-0,14 (1,20)	F=1,01 p=0,699
Zpracování informací, z-skór průměr (sd)	-0,07 (0,67)	-0,13 (0,61)	F=0,84 p=0,463
Abstrakce, z-skór průměr (sd)	-0,48 (0,86)	-0,14 (0,95)	F=3,59 p=0,007
Řešení problému, z-skór průměr (sd)	-0,19 (0,86)	0,02 (0,75)	F=0,49 p=0,409

Tabulka č. 5: Korelace kognitivních domén a vybraných proměnných u skupiny pacientů

		první příznaky	délka neléčené psychózy	chlorpromazinový index	PANSS pozitivní	PANSS negativní	PANSS všeobecné	PANSS Σ
Vizuální paměť	Pearsonov a korelace	0,31	0,07	0,13	0,00	-0,11	-0,09	-0,09
	p	0,11	0,72	0,50	0,98	0,57	0,62	0,65
	N	29	29	29	29	29	29	29
Verbální paměť	Pearsonov a korelace	0,23	0,21	-0,03	0,11	0,14	0,13	0,15
	p	0,22	0,29	0,86	0,59	0,48	0,50	0,45
	N	29	29	29	29	29	29	29
Pracovní paměť	Pearsonov a korelace	0,19	-0,03	0,19	0,30	0,18	0,36	0,33
	p	0,32	0,87	0,33	0,11	0,35	0,05	0,08
	N	29	29	29	29	29	29	29
Rychlost zpracování informací	Pearsonov a korelace	0,10	0,05	0,24	0,07	0,19	0,23	0,21
	p	0,62	0,79	0,21	0,72	0,32	0,23	0,28
	N	29	29	29	29	29	29	29
Abstrakce	Pearsonov a korelace	-0,01	-0,15	0,26	0,09	0,00	0,08	0,06
	p	0,96	0,43	0,17	0,63	0,98	0,70	0,75
	N	29	29	29	29	29	29	29
Řešení problému	Pearsonov a korelace	-0,02	-0,04	0,06	0,11	0,06	0,18	0,14
	p	0,92	0,84	0,76	0,57	0,75	0,36	0,47
	N	29	29	29	29	29	29	29
Pozornost	Pearsonov a korelace	-0,01	0,27	-0,09	0,14	0,08	0,24	0,19
	p	0,95	0,17	0,67	0,48	0,68	0,22	0,34
	N	29	29	29	29	29	29	29

Graf č. 1 Kognitivní profily skupin pacientů, sourozenci a zdravé kontroly

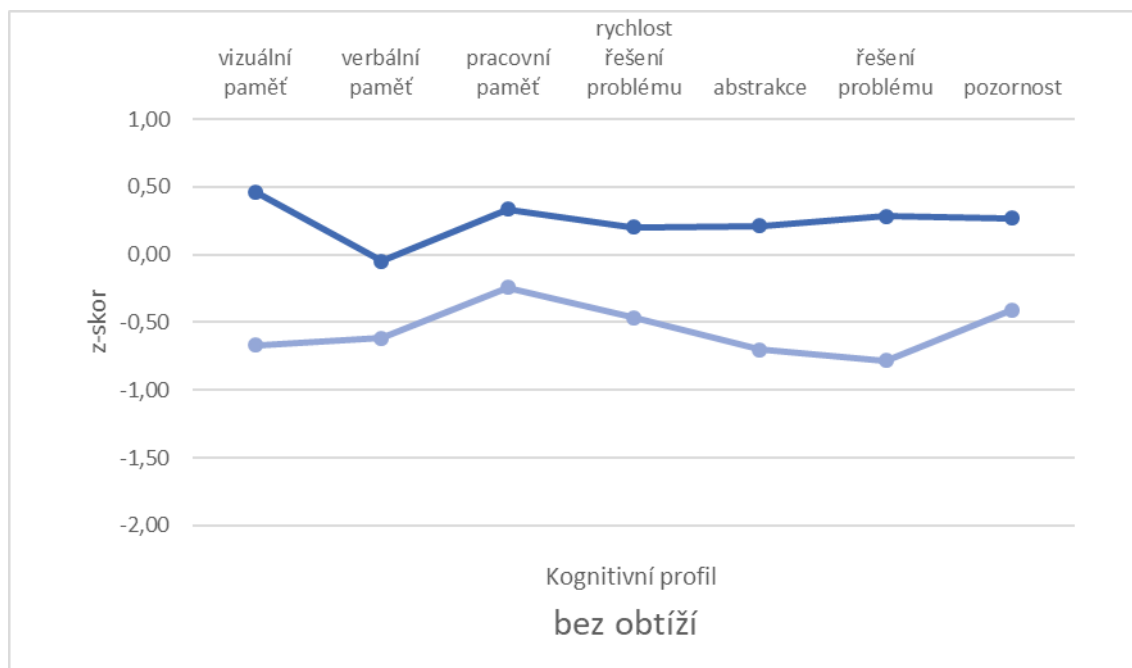


Výkon zdravých kontrol byl pro přehlednost zprůměrován a zobrazen jednou křivkou.

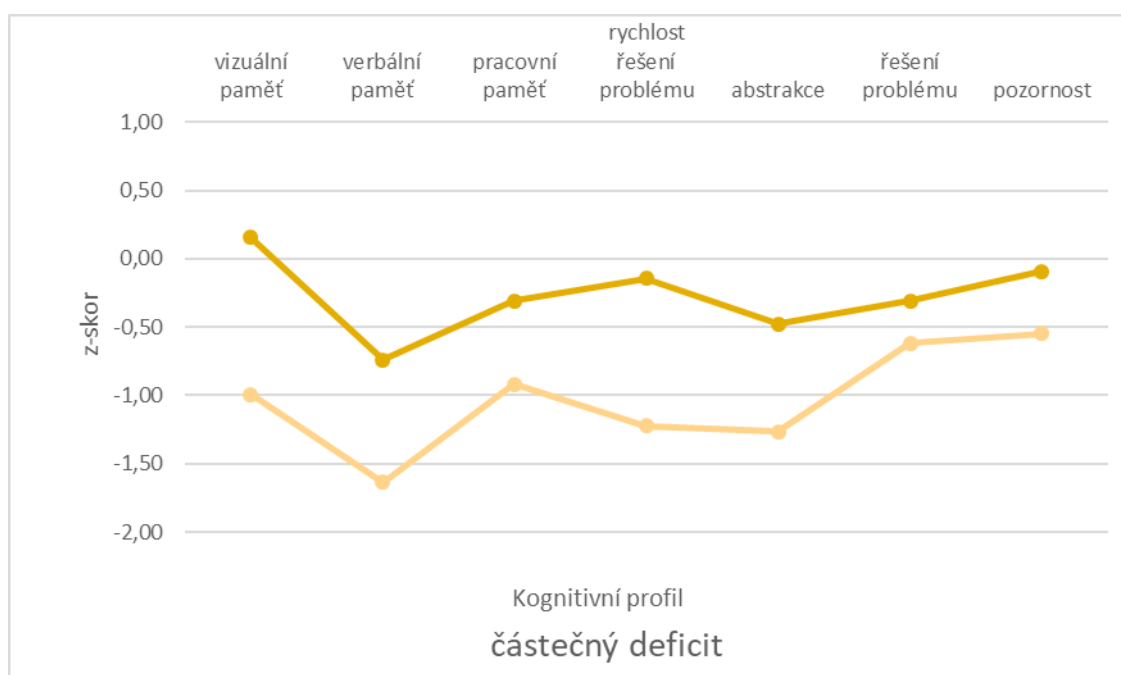
Kognitivní subtypy u sourozenců

Podrobnější analýza výkonu sourozenců pacientů je zobrazena v grafu č. 2 (a, b, c). Grafy zobrazují tři clustery kognitivních profilů sourozenců: bez obtíží, parciální deficit a globální deficit. K nim jsou přiřazeny dle příbuznosti jejich sourozenci. Výkon skupiny bez obtíží (N=10) se pohyboval jak u sourozenců, tak pacientů v pásmu průměru. Výkon druhé skupiny (N=11), tedy parciální deficit, se u sourozenců souhrnně stále nacházel v pásmu průměru. U pacientů nicméně výkon klesl k pásmu podprůměru v doménách: verbální paměť, rychlost zpracování informací a abstrakce. Ve třetí skupině, globální deficit (N=10) byl výkon sourozenců stále průměrný, kromě domény abstrakce, kde klesl k podprůměru. U pacientů byl výkon již ve všech doménách podprůměrný. Při celkovém porovnání byla zjištěna pozitivní korelace mezi výkonem sourozenců a pacientů v doméně verbální paměti (Pearsonova korelace =0,407, p=0,23). Korelace výkonu v jednotlivých podskupinách nemohla být provedena kvůli nízkému počtu subjektů v jednotlivých klastrech. Příslušnost pacientů ke skupině pozitivně korelovala s přítomností negativních příznaků měřených škálou PANSS (Pearsonova korelace =0,485, p=0,012), tzn. čím horší byl deficit, tím vyššího skóru bylo dosaženo v subškále negativních příznaků PANSS.

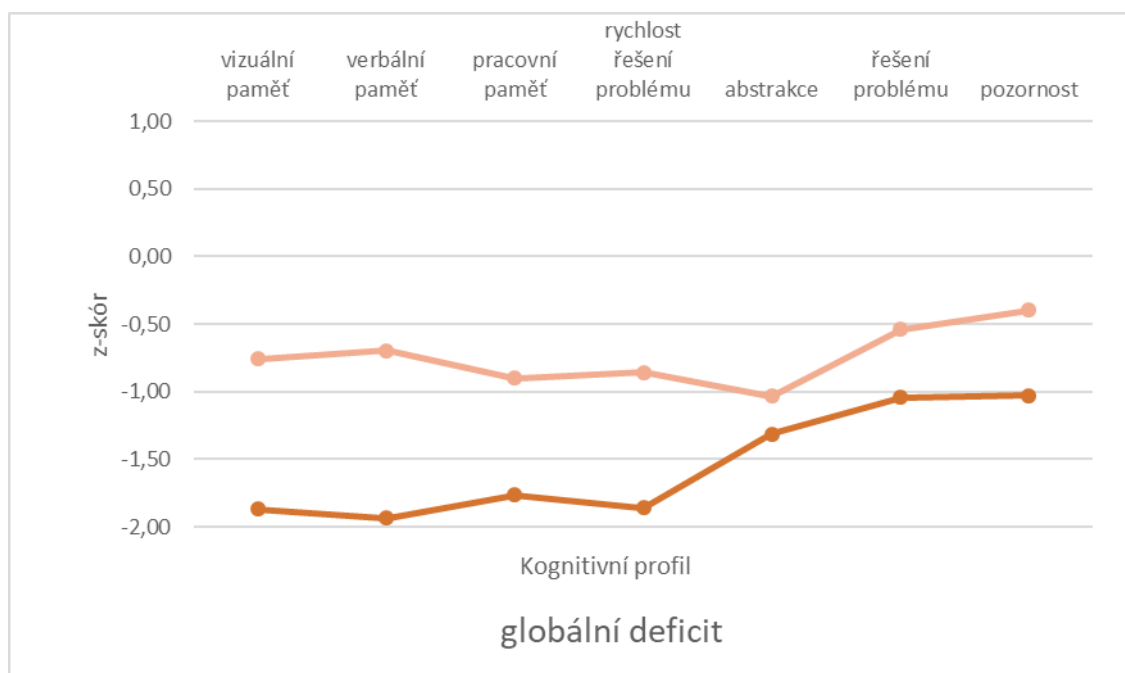
Graf č. 2a: Kognitivní profil sourozenců a pacientů bez obtíží



Graf č.2b: Kognitivní profil sourozenců a pacientů s částečným deficitem



Graf č.2c: Kognitivní profil sourozenců a pacientů s globálním deficitem



Spektroskopie

Výsledky spektroskopické analýzy jsou uvedeny v tabulce č. 6 a 7 a, b. Skupina pacientů se od zdravých kontrol statisticky významně nelišila v žádných z provedených měření. Zřejmý je trend v hodnotě NAA v oblasti ACC ($F=1.1$; $\text{sig}>0.05$), který nicméně přestává být statisticky významný po Bonferroniho korekci. Skupina sourozenců a zdravých kontrol se od sebe statisticky významně nelišila v žádné z měřených oblastí, podobně jako skupina sourozenců a pacientů. Byl nalezen středně silný vztah (Pearsonova korelace= $0,623$, $p>0,00$) mezi celkovým výkonem v pracovní paměti a NAA v oblasti ACC (viz tabulka č. 8). Při rozdělení do jednotlivých skupin se ale statistická významnost vytrácí.

Tabulka č. 6: Výsledky spektroskopické analýzy – deskriptivní statistika

	N	Průměr	Sd	Minimum	Maximum
IN_L_ChI	48	2,47	0,33	1,81	3,36
IN_L_NAA	48	13,07	1,09	10,76	15,48
IN_R_ChI	44	2,52	0,40	1,23	3,70
IN_R_NAA	44	12,74	0,97	8,90	14,37
ACC_ChI	45	2,23	0,32	1,51	2,79
ACC_NAA	45	11,28	1,38	7,07	13,93

Tabulka č. 7a: Rozdíly mezi skupinami v měřených oblastech

		Součet čtverců	Df	F	p
IN_L_ChI	Mezi skupinami	0,33	2,00	1,57	0,22
	Uvnitř skupiny	4,71	45,00		
	Celkem	5,04	47,00		
IN_L_NAA	Mezi skupinami	1,16	2,00	0,48	0,62
	Uvnitř skupiny	54,47	45,00		
	Celkem	55,63	47,00		
IN_R_ChI	Mezi skupinami	0,25	2,00	0,76	0,47
	Uvnitř skupiny	6,69	41,00		
	Celkem	6,93	43,00		
IN_R_NAA	Mezi skupinami	0,30	2,00	0,15	0,86
	Uvnitř skupiny	40,41	41,00		
	Celkem	40,71	43,00		
ACC_ChI	Mezi skupinami	0,45	2,00	2,41	0,10
	Uvnitř skupiny	3,93	42,00		
	Celkem	4,38	44,00		
ACC_NAA	Mezi skupinami	10,08	2,00	2,88	0,07
	Uvnitř skupiny	73,50	42,00		
	Celkem	83,58	44,00		

Tabulka č.7b Výsledky post hoc analýzy – vícečetná porovnávání s Bonferroniho korekcí

Proměnné			p
IN_L_ChI	sourozenci	pacienti	0,83
		kontroly	0,26
	pacienti	sourozenci	0,83
		kontroly	1,00
	kontroly	sourozenci	0,26
		pacienti	1,00
IN_L_NAA	sourozenci	pacienti	1,00
		kontroly	1,00
	pacienti	sourozenci	1,00
		kontroly	1,00
	kontroly	sourozenci	1,00
		pacienti	1,00
IN_R_ChI	sourozenci	pacienti	0,95
		kontroly	0,82
	pacienti	sourozenci	0,95
		kontroly	1,00
	kontroly	sourozenci	0,82

		pacienti	1,00
IN_R_NAA	sourozenci	pacienti	1,00
		kontroly	1,00
	pacienti	sourozenci	1,00
		kontroly	1,00
	kontroly	sourozenci	1,00
pacienti		1,00	
ACC_ChI	sourozenci	pacienti	0,21
		kontroly	1,00
	pacienti	sourozenci	0,21
		kontroly	0,18
	kontroly	sourozenci	1,00
		pacienti	0,18
ACC_NAA	sourozenci	kontroly	0,29
		kontroly	1,00
	pacienti	sourozenci	0,29
		kontroly	0,08
	kontroly	sourozenci	1,00
		pacienti	0,08

Boferroniho korekce je 0,007

Tabulka č. 8: Korelace kognitivních domén a koncentrace sloučenin NAA a ChI v oblastech ACC a insuly

		pracovní paměť	Rychlost zpracování informací	Abstrakce	Řešení problému
IN_L_CH	Pearsonova korelace	-0,217	-,0,356	0,056	0,258
	p	0,403	0,161	0,832	0,317
	N	17	17	17	17
In_L_NAA	Pearsonova korelace	0,232	0,350	0,289	0,259
	p	0,387	0,184	0,278	0,333
	N	16	16	16	16
IN_R_CH	Pearsonova korelace	-0,016	-0,110	0,086	0,251
	p	0,953	0,686	0,753	0,349
	N	16	16	16	16
IN_R_NAA	Pearsonova korelace	-0,066	0,039	0,074	-0,035
	p	0,807	0,885	0,786	0,897
	N	16	16	16	16
ACC_CH	Pearsonova korelace	0,123	0,040	-0,186	-0,177
	p	0,649	0,883	0,490	0,511
	N	16	16	16	16

ACC_NAA	Pearsonova korelace	0,623**	0,336	0,074	0,019
	p	0,008	0,187	0,777	0,943
	N	17	17	17	17

*. Korelace je signifikantní při hladině významnosti 0,05

** . Korelace je signifikantní při hladině významnosti 0,01 .

Diskuze

V předkládané studii jsme se zaměřili na verifikaci kognitivního deficitu jako endofenotypu psychotického onemocnění. Porovnávali jsme výkon v neuropsychologických testech pokrývajících několik kognitivních domén u pacientů s psychotickým onemocněním s jejich sourozenci a zdravými kontrolami. Dílčím cílem studie je zkoumat, zda deficity ve specifických doménách mají souvislost s metabolickými změnami v hlavních uzlech salientní sítě (tedy ACC a In). Naše data potvrzují očekávané výsledky, a sice že výkon pacientů se ve všech měřených doménách statisticky významně lišil od výkonu podávaného zdravými kontrolami. Je tedy potvrzena první hypotéza. U skupiny sourozenců jsme potvrdili statisticky významnou odlišnost od kontrolní skupiny v doméně abstrakce. Dále ve shodě s jinými autory (Islam et al., 2018; Quee et al., 2013) naše výsledky nejen při grafickém zobrazení ukazují, že výkon sourozenců pacientů je nižší než u zdravých kontrol (platí pro obě kontrolní skupiny). Ale zároveň nedosahuje takového oslabení, jaké pozorujeme u pacientů s psychotickým onemocněním. Potvrdili jsme tedy druhou stanovenou hypotézu. Třetí hypotéza byla potvrzena pouze částečně. Výkon ve všech doménách byl u sourozenců lepší než u pacientů. Nicméně při statistickém porovnání se domény abstrakce a řešení problému od sebe významně nelišily. V ostatních měřených doménách byli statisticky významně lepší sourozenci. Je nutné ovšem dodat, že skupiny pacientů a jejich sourozenců nejsou vyvážené dle věku a dosaženého vzdělání, což může hrát svoji roli při porovnávání výsledků kognitivních testů (Wahlin, MacDonald, deFrias, Nilsson, & Dixon, 2006). Spektroskopická data z oblasti předního cingula a insuly nepotvrzují existenci rozdílů mezi skupinami. Rozdílný trend je patrný u skupiny pacientů a zdravých kontrol v NAA v oblasti předního cingula. Statisticky významný rozdíl se ale ztrácí po provedení Bonferoniho korekce pro vícečetná porovnávání. Středně silná korelace v celém souboru byla potvrzena mezi výkonem v pracovní paměti a hodnotou NAA v oblasti ACC. Při rozdělení souboru na skupiny pacientů a sourozenců se ale korelace neprokázala.

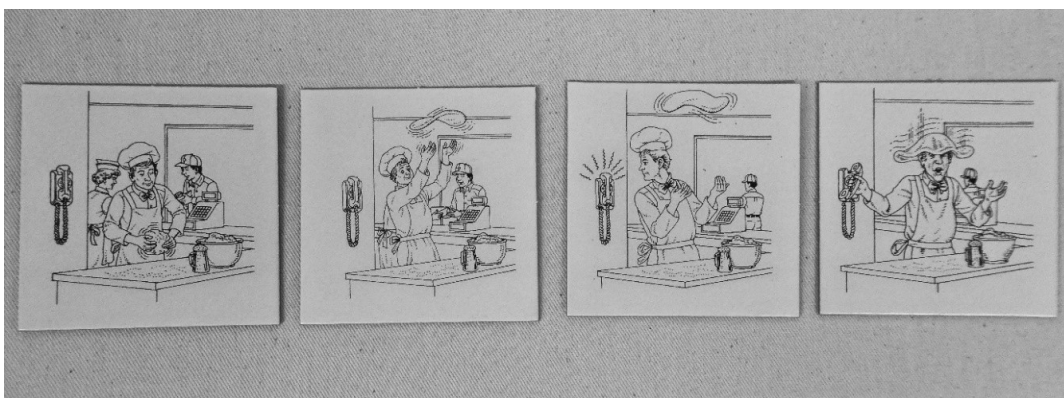
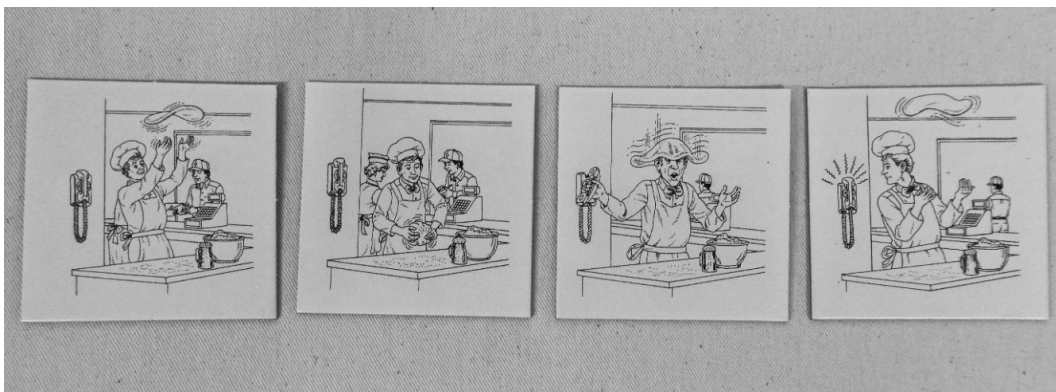
Výsledky naší studie jsou ve shodě s jinými soudobými výzkumy, které potvrzují nejen oslabení kognitivního výkonu u sourozenců, ale také podobnost kognitivního profilu (Islam et al., 2018). Quee et al. (2013) rozřídili profily sourozenců pomocí hierarchické klastrové analýzy a identifikovali tři kognitivní klastry mezi sourozenci (normální, smíšený a narušený profil). Následně přiřadili k sourozencům výkon pacientů. Čím horší byl kognitivní výkon sourozenců, tím více korespondoval s výkonem pacientů. Podobně i v naší studii se jednotlivé podtypy nelišily pouze mírou

oslabení, ale také různými kognitivními profily. Náš soubor sourozenců jsme podobně jako v jiných studiích rozdělili do tří skupin. První tvoří sourozenci bez obtíží, tzn. ani v jedné z domén se výkon nepohybuje v pásmu pod jednou směrodatnou odchylkou. A stejně tak výkon jejich příbuzných pacientů je podobný normě a pohybuje se v pásmu průměru. Druhou skupinu tvoří sourozenci s částečným oslabením, kdy pouze v jedné z domén výkon klesá pod jednu směrodatnou odchylku a nachází se tak v pásmu podprůměru. U sourozenců byla nejčastěji zasažena doména verbální paměti, poté exekutiva (abstrakce a řešení problému). Kognitivní profily jsou si i v této skupině podobné. Rovněž u pacientů byla nejvíce zasažena verbální paměť a exekutiva. Ale na rozdíl od sourozenců u pacientů pozorujeme v této skupině oslabení také rychlosti zpracování informací. Je ke zvážení, zda oslabení této domény se je již důsledkem plně rozvinutého onemocnění nebo souvisí s užívanou medikací. Poslední skupinu tvoří sourozenci s kognitivním deficitem, u nichž klesá výkon pod jednu směrodatnou odchylku ve dvou a více doménách. Zde je oslabení nejvíce heterogenní a zasaženy jsou všechny domény, nejčastěji však abstrakce, pracovní paměť a rychlost řešení problému. Výkon u jejich příbuzných pacientů je ze všech porovnávaných skupin nejvíce oslaben. Ve všech měřených doménách se pohyboval v pásmu podprůměru, v paměťových doménách (vizuální, verbální a pracovní) a rychlosti zpracování informací se nacházel pod 1,5 směrodatnou odchylkou. Někteří autoři spojují odlišnosti kognitivních profilů s predikcí průběhu onemocnění (van Os et al., 2019), závažností klinických příznaků (Putnam & Harvey, 2000), strukturálních změn mozku (Geisler et al., 2015), odpovědí na léčbu (Gilbert et al., 2014) a schopností navrátit se do běžného života (Fu, Czajkowski, Rund, & Torgalsbøen, 2017). Významnou prediktivní roli hrají zejména rychlost zpracování, pozornost a verbální paměť (Bosia et al., 2019). Na druhou stranu, i když můžeme vysledovat některé podobnosti napříč skupinami, jako je oslabení verbální paměti nebo exekutivních schopností, kognitivní profil vykazuje malou specifitu. Meta-analýza (Bora et al., 2014) shrnuje, že geneticky jsou přenášeny spíše obecné geny pro kognitivní deficit než specifický neurokognitivní korelát schizofrenie.

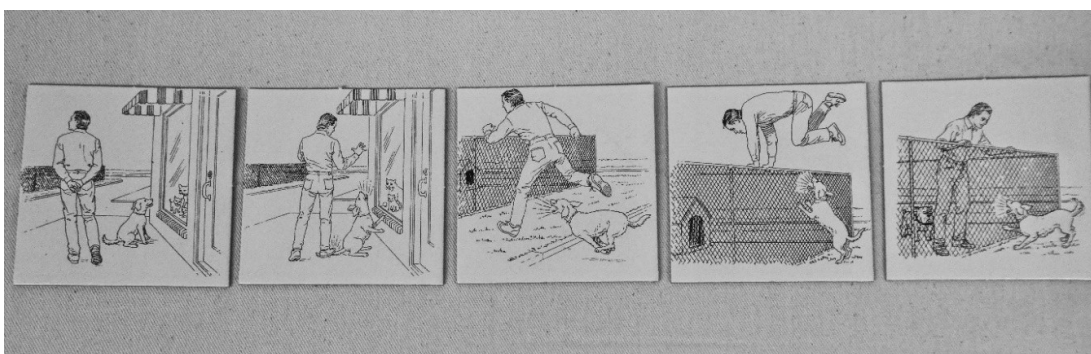
Výsledky studie nachází statisticky významný rozdíl mezi sourozenci a zdravými kontrolami v doméně abstrakce. Jedná se o originální nález. Předchozí studie jako například Cannon et al. (1994) sice nachází odlišnosti v doméně abstrakce, ta je ale měřena jinými testy (Wisconsin Card Sorting Test, Stroop color word test, Trail making test), které spíše hodnotí úroveň schopnosti řešení problému jako součást exekutivních funkcí. Abstraktní schopnosti jsou potřebné pro plnění úloh zaměřujících se na teorii mysli nebo sociální vnímání, jež jsou též popisovány jako deficitní oblasti u pacientů se schizofrenií (Cella, Hamid, Butt, & Wykes, 2015) a jejich příbuzných (van Neerven, Bos, & van Haren, 2021). Na podkladě deficitu v oblasti teorie mysli je negativní symptomatologie interpretována v souvislosti s nedostatečnou schopností rozeznávat emoce a pozitivní symptomatologie naproti tomu spíše souvisí s vyšším výskytem interpretačních chyb v interpersonálních situacích (Peyroux et al., 2019). Langdon and Coltheart (1999) v této souvislosti popisují existenci specifického kognitivního

modulu zajišťujícího schopnost skenování a manipulace se symbolickými reprezentacemi, který je součástí procesů teorie mysli (neboli mentalizace) a který je dle autorů oslaben u pacientů se schizofrenií. Jejich studijní materiál byl velmi podobný subtestu z WAIS-III řazení obrázků, též použitého v naší studii (ukázka obrázky 1a,b). Teorie mysli (Theory of Mind, ToM) je schopnost přisuzovat ostatním jejich duševní stavy (přesvědčení, záměry, myšlenky, přání, emoce) a na jejich základě porozumět a predikovat chování druhých (Bora, 2017). Výzkumy opakovaně prokazují oslabení ToM u schizofrenie (Bora & Pantelis, 2013; Corcoran, Mercer, & Frith, 1995), konkrétně se jedná např. o rozpoznávání obličejů, hlasu, mentalizace nebo rozpoznání a zpracování emocí (Green, Horan, & Lee, 2015; Savla, Vella, Armstrong, Penn, & Twamley, 2013). Oslabení ToM je potvrzeno i u příbuzných, a tak jej někteří autoři zahrnují mezi možné endofenotypy (Tikka, Singh, & Tikka, 2020). Abychom pochopili a dokázali predikovat chování druhých, musíme být schopni správně analyzovat a zobecňovat zkušenosti dle nám dostupných sociálních klíčů. Právě tento proces je nazýván mentalizací (Green et al., 2015). Abstrakci lze definovat jako proces formulování všeobecných závěrů abstrahováním společných vlastností dané instance (Packwood, Hodgetts, & Tremblay, 2011). Je tedy zřejmé, že mentalizace i abstrakce sdílí podobné procesy. Můžeme tedy předpokládat, že specifická kognitivní doména nezbytná pro mentalizaci popsaná Langdon and Coltheart (1999) je právě abstrakce, která by tak mohla být pojátkem mezi neurokognicí a sociální kognicí. Což ostatně potvrzují i současné studie hledající spojitost mezi těmito dvěma oblastmi (Thibaudeau, Achim, Parent, Turcotte, & Cellard, 2020). Alternativní vysvětlení rozdílů v abstrakci mezi sourozenci a zdravými kontrolami je spojeno s kognitivním jevem nazývaným „jumping to conclusion (JTC)“, kdy člověk usuzuje na něco nebo se rozhoduje, aniž by měl k dispozici dostatek potřebných informací. JTC je typicky měřeno „pokusem s korálky“. Představme si dvě sklenice, které obsahují modré a červené korálky. Sklenice A obsahuje 85 červených korálků a 15 modrých. Sklenice B obsahuje korálky v opačném poměru. Sklenice jsou nám následně schovány a začíná vytahování korálků. Po každém vytažení se musí subjekt rozhodnout, zda už dokáže určit zdroj (sklenice A nebo B), či zda má dojít k dalšímu losování. Pacienti s psychotickým onemocněním vykazují stabilní tendenci k nižší potřebě důkazů (vytažených korálků) než zdravé kontroly (Andreou et al., 2018), což může souviset s vyšším paranoidním nastavením a upevňováním bludné produkce. Důležité je, že tento jev nesouvisí s deficitem v motivaci (Moutoussis, Bentall, El-Dereby, & Dayan, 2011), impulzivitou (Speechley, Whitman, & Woodward, 2010), nebo inteligencí (van der Leer, Hartig, Goldmanis, & McKay, 2015). Současný výzkum potvrzuje spojitost mezi genetickými faktory přispívajícími k riziku rozvoje schizofrenie a tímto jevem nejen u pacientů, ale i jejich sourozenců (van Os et al., 2020). I v tomto případě tak lze předpokládat, že oslabení abstrakce může mít souvislost s tímto kognitivním jevem. Bližší propojení jsou zatím ale neprobádanou oblastí. Nicméně v této chvíli můžeme uvažovat o abstrakci jako o styčném bodu sociálních a kognitivních dysfunkcí u schizofrenie.

a)



b)



Obr. 4a,b: WAIS-3 subtest řazení obrázků – ukázka testového materiálu (zadání a řešení)

Dílním cílem výzkumu bylo ověření neurobiologických korelátů souvisejících s kognitivním deficitem u schizofrenie v souvislosti s teorií triple network dysfunction. Porovnáním údajů získaných z MR spektroskopie jsme našli trend v hladině NAA v oblasti ACC mezi pacienty se schizofrenií a zdravými kontrolami, které nicméně nejsou statisticky významné po Bonferroniho korekci. Hypotéza č. 4 a 5 tedy nebyla potvrzena. Současně byly nalezeny středně silné statisticky významné korelace mezi kognitivní doménou pracovní paměť a NAA v oblasti ACC. Tento náález potvrzují i další zobrazovací studie, jež nachází sníženou aktivitu ACC u pacientů se schizofrenií při aktivaci paměťových procesů (Andreasen et al., 1996; Mazgaj et al., 2016). Potvrzení této souvislosti by svědčilo pro úvahu vztahující se k pracovní paměti jako specifickému endofenotypu schizofrenie (Toulopoulou et al., 2007; García-Laredo, 2018). Pracovní paměť úzce souvisí s filtrací přichozích informací, např. v rámci kontrolně inhibičních procesů, které bývají lokalizovány právě v této oblasti (Swick & Jovanovic, 2002). Deficity v této oblasti, jako uvádíme v teoretické části, mohou přispívat k zahlcení informacemi a ke zpomalení rychlosti zpracování informací. Pro možný endofenotyp dále svědčí nejen abnormální aktivita ACC, která je detekovatelná i v časných stádiích schizofrenie (Kaur et al., 2019), ale také menší objem ACC u příbuzných pacientů se schizofrenií (Ohi et al., 2017).

Kognitivní profil jako endofenotyp

V současné době existuje již několik studií především u tzv. rizikové populace potvrzujících neurokognitivní deficit jako jeden z možných endofenotypů (Zheutlin et al., 2016). Pro nalezení dalších důkazů, společně s přispěním námi získaných dat, jsme se nechali inspirovat článkem Chan and Gottesman (2008) a v následující pasáži se zaměříme na jednotlivá kritéria endofenotypů a jejich naplnění u kognitivního deficitu. V úvodu práce jsme uvedli následující kritéria: a) heritabilita endofenotypu; b) má prokázanou spojitost s onemocněním; c) není závislý na akutním stadiu onemocnění, d) v postižených rodinách by se měl vyskytovat společně s daným onemocněním a e) především by měl být přítomen u zdravých příbuzných pacienta významně častěji než v celkové populaci. Někteří autoři ještě dodávají ještě jedno kritérium, a sice měřitelnost daného znaku.

Heritabilita

Úroveň kognitivních funkcí do značné míry souvisí s věkem, dosaženým vzděláním, ale i pohlavím (Wahlin et al., 2006). Na druhou stranu úroveň inteligence má do značné míry svůj základ v genetice (Sternberg, 2012). Koeficient heretability, jež značí podíl geneticky podmíněné variability na celkové fenotypové variabilitě určitého znaku, je u inteligence 0,4-0,8. Jak je tomu tedy s dědičností u kognice? Ukazuje se, že na podobu kognitivního profilu má opravdu svůj výrazný vliv dědičnost (Davies et al., 2018). Potvrzena byla dědičná složka u deficitu pozornosti v souvislosti s častějším výskytem syndromu ADHD v zasažených rodinách (Faraone & Larsson, 2019). Paměťové schopnosti zůstávají i nadále poměrně neobjasněnou oblastí. Proč někteří jedinci ve stáří prokazují excelentní paměťové schopnosti a u jiných dochází k rozvoji mírné kognitivní poruchy či demence, se zatím nepodařilo úspěšně odhalit. Výsledky několika málo studií, které se zabývaly základními faktory

výjimečné paměti, prokázaly silnou genetickou složku a někteří autoři usilují o identifikaci specifických genů (Barral et al., 2014). I nadále však zůstává vliv prostředí či dědičnosti na paměť neobjasněn. Výsledky studie N. P. Friedman et al. (2008) potvrzují vysokou dědičnost exekutivních funkcí. Faktor dědičnosti se ukázal jako silnější marker nežli úroveň všeobecné inteligence nebo rychlost percepce. U abstrakce, která v naší studii vychází jako oslabená u sourozenců pacientů, byla rovněž prokázána dědičná složka. Při výzkumu pacientů s Alzheimerovou nemocí, kde také dochází k oslabení abstrakce, se potvrdil silný vliv dědičnosti a vzdělání u této domény. Vzdělání představoval 40% rozptylu a dědičnost 32% (Johnson et al., 2007).

Jak jsem uvedla v úvodu, existuje několik teorií, jež popisují možná rizika a trajektorie vývoje tohoto onemocnění. I přes doklad genetické složky, je zde i významný vliv faktorů prostředí. Vzájemná interakce těchto faktorů vytváří rovnováhu mezi rizikem a resiliencí vůči propuknutí onemocnění (Oliver et al., 2020). Nejstarší výzkumy monozygotních dvojčat, u nichž je genetická výbava téměř identická, ale jedno má diagnostikovanou schizofrenii, podporují nálezy svědčící pro rozdíl v kognici mezi dvojčaty. Deficit byl konstantně nalézán mezi všemi testy, a to především v doméně pozornosti, psychomotorického tempa a řečových funkcí – rychlé pojmenování (Goldberg et al., 1995). Nicméně při porovnání výkonu nezasazených dvojčat s normální skupinou dvojčat, je, podobně jako ukazují naše výsledky, jejich výkon v testech horší, nikoliv však statisticky významně a nachází se mezi výkonem zasažených dvojčat a normální skupinou (Goldberg et al., 1995). Výzkum zahrnující mono i dizygotní dvojčata prokazuje významný podíl genetické složky u domény plánování/prostorový rozsah, pracovní paměť, zaměřená pozornost a psychomotorické tempo. Doména plánování/prostorový rozsah je dokonce nezávislá na výkonu verbálního a performačního IQ (Lemvig et al., 2020). Novější studie využívají strukturální modelování na větších dvojčecích studiích potvrzují faktor dědičnosti u širokého spektra kognitivních domén (Besther, Brambilla, & Nenadić, 2020). Owens et al. (2011) nachází lineární souvislost mezi oslabeným výkonem v testech zaměřených na verbální fluenci (fonemickou) a kognitivní flexibilitu (TMT) a přítomností genetického rizika onemocnění mono i dizygotních dvojčat (N=418, zahrnující konkordantní a diskordantní páry). Nejnovější studie využívající skóre polygenního rizika (Polygenic risk score), které shrnuje odhadovaný účinek mnoha genetických variant na fenotyp jednotlivce a GWAS studie, zaměřené na kognitivní funkce a na schizofrenii, potvrzují genetický překryv mezi schizofrenií a celkovým dosaženým vzděláním, jako markeru IQ a kognice a geneticky tak spojují rozvoj onemocnění a kognitivní dysfunkcí (Le Hellard et al., 2017). Nicméně existuje práce, jež popisuje opak, a sice že alely spojené s IQ a dosaženým vzděláním významněji souvisí s deficitem v kognici v obecné populaci než u osob se schizofrenií a s geny, které jsou samy o sobě zodpovědné za schizofrenii (Richards et al., 2020). Dle této studie tedy existuje spíše specifická genetická predispozice pro kognitivní deficit, která je nezávislá na rizikových genech pro schizofrenii.

Aktuální znalosti neumožňují vyslovit jednoznačný závěr, zda kognitivní deficit u schizofrenie je spojen se stejnými genetickým základem jako riziko rozvoje onemocnění, nicméně četné studie prokázaly genetickou komponentu kognitivních funkcí a lze tedy s opatrností říci, že kritérium dědičnosti je pro kognitivní deficit jako možný endofenotyp naplněno.

Spojitost s onemocněním

Kognitivní deficit bývá dlouhodobě řazen mezi jádrové příznaky schizofrenie a pacienti s tímto onemocněním zpravidla podávají celkově nižší výkon v kognitivních testech v porovnání se zdravými kontrolami (Hemsley & Zawada, 1976; Keefe et al., 2005; Mihaljević-Peješ et al., 2019). Závažné kognitivní oslabení se objevuje až u 75%, dle některých autorů až u 98% pacientů (Keefe et al., 2005; Schaefer et al., 2013; Talreja et al., 2013). Bližšímu popisu kognitivního deficitu u schizofrenie byla věnována většina úvodní teoretické části práce. Je tedy zřejmé, že o spojitosti kognitivního oslabení se schizofrenií není pochyb. Do rozpaků se ovšem dostáváme, pokud budeme chtít tento deficit definovat. Jak uvádí Bora, Yücel, and Pantelis (2010) při základním kritériu, tedy snížení kognitivního výkonu o 1sd minimálně ve dvou doménách, dochází k překryvu deficitu s jinými neuropsychiatrickými diagnózami, jako je bipolární porucha nebo afektivní poruchy s psychotickými příznaky. Autoři tedy navrhuji zpřísnění kritérií o pokles pod 2 sd, kdy k takovému překryvu s jinými diagnózami již nedochází, protože při porovnání s jinými neuropsychiatrickými diagnózami, např. BAP, prokazují pacienti se schizofrenií závažnější míru poškození kognitivních funkcí (Bora & Pantelis, 2015) Sami autoři v diskuzi nicméně přiznávají, že se nejedná o šťastné řešení. Hloubka deficitu u pacientů s psychózou nedosahuje vždy takové míry závažnosti, což potvrzují i námi získaná data.

Nezávislost na akutní fázi onemocnění

Existuje přesvědčivé množství důkazů potvrzujících dlouhodobou přítomnost kognitivního deficitu u schizofrenie (Heaton et al., 2001). Přetrvávání kognitivního deficitu i po odeznění akutní fáze onemocnění bývá jednou z překážek při návratu pacientů k běžnému fungování. Úspěšnost tohoto návratu se dokonce z větší míry odvíjí spíše od hloubky kognitivního deficitu nežli od závažnosti klinických příznaků v akutní fázi onemocnění (Lepage et al., 2014). Nezávislost na aktuálním stavu může být také jednou z možností jak odlišit kognitivní oslabení u schizofrenie od nálezů u jiných diagnóz, zmíněných v předchozím odstavci. Dle některých autorů je u poruch nálady deficit více závislý na akutní fázi onemocnění (Keefe & Fenton, 2007). Longitudinální studie potvrzují dlouhodobě přetrvávající oslabení kognice, i když se výkon může postupně zlepšovat, nebo alespoň neprohlubovat (S. Gold, Arndt, Nopoulos, O'Leary, & Andreasen, 1999). Jsou ale také popsány podskupiny pacientů, u kterých dochází k postupnému zhoršování kognitivního výkonu (Rodriguez-Sanchez et al., 2013).

Kognitivní deficit v zasažených rodinách ve spojitosti s onemocněním

Existuje přesvědčivé množství studií dokazujících u příbuzných pacientů přítomnost kognitivního deficitu, který je mírnější než u pacientů (Faraone & Larsson, 2019). Nejzasaženější oblasti kognitivního profilu u sourozenců jsou exekutivní schopnosti, rychlost zpracování informací a všeobecná inteligence (Cella, Hamid, Butt, & Wykes, 2015). Kognitivní deficity jsou závažnější u příbuzných prvního stupně nežli ve srovnání s příbuznými druhého stupně (Keshavan et al., 2010). Kognitivní oslabení se ukazuje jako stabilní v čase (Faraone et al., 1999) a může tak být determinováno genetickou predispozicí. Studium kognitivního profilu příbuzných pacientů nám také může pomoci odhalit zdroje resilience bránící rozvoji onemocnění. V našem souboru by přicházela do úvahy oblast vizuální paměti, která je oslabena u pacientů, nikoliv však u sourozenců. Bohužel prozatím postrádáme studie věnující se tomuto tématu. Studie Tarbox and Pogue-Geile (2011) popisuje přítomnost schizofrenních rysů v rodinách pacientů. Autoři uvádí, že dle aktuální definice DSM-V pro schizotypální osobnost, jež zahrnuje sociální a interpersonální deficity, excentrické chování, dezorganizaci v podobě zvláštní řeči nebo chování, ale také oslabení kognitivně-percepčních procesů, se odhaduje přítomnost schizotypálních znaků v rodinách na 4,2-14,6%, v běžné populaci je to pak 2-3%. Schizotypální porucha je dle autorů silněji zastoupena v rodinách než jiné poruchy osobnosti clusteru A (např. paranoidní, schizoidní), i přes určité překrývání se symptomů. Nicméně přehled dokumentuje pouze nízkou přítomnost oslabení kognitivně-percepčních procesů, které ale bylo zjišťováno pouze rozhovorem nebo dotazníkovou metodou, v porovnání se zdravými kontrolami nebo zdravými příbuznými pacientů s afektivní poruchou (Tarbox & Pogue-Geile, 2011). Výsledky naší studie jednoznačně prokazují přítomnost kognitivního deficitu u příbuzných pacientů.

Kosegregace

Jak uvádím v teoretické části, výzkumy zaměřující se na přítomnost kognitivního oslabení u zdravých sourozenců pacientů se schizofrenií zachycují určité kognitivní oslabení, které nicméně nedosahuje hloubky deficitu jako je tomu u pacientů samotných (Bora et al., 2014; Touloupoulou et al., 2007). I naše studie potvrzuje tato zjištění, tedy že pozorujeme horší výkon v kognitivních testech u sourozenců oproti zdravým kontrolám, který se ale stále pohybuje v pásmu průměru a svou hloubkou nedosahuje míry deficitu. Jak jsem uvedla v úvodu, ukazuje se, že společná je i podobnost kognitivního profilu. Podobně jako jiným autorům (Quee et al., 2013) i naše výsledky potvrzují různou míru kognitivní deficitu, jež se podobá profilu pacientů. Nacházíme tedy skupinu, kde je výkon podobný výkonu zdravých kontrol a obě skupiny, pacienti i jejich sourozenci se tak pohybují v pásmu průměru. Dále lze definovat skupinu s částečným deficitem (tzn. oslabení jedné kognitivní domény), nejčastěji u sourozenců se jedná o oslabení verbální paměti, stejně jako u pacientů. V poslední skupině se nacházejí sourozenci s potvrzeným deficitem, tedy oslabením ve dvou a více doménách. V této skupině je výkon pacientů nejslabší ze všech porovnávaných skupin. Lze tedy říci, že naše data

potvrzují nejen výskyt kognitivního oslabení u příbuzných pacientů, ale i podobu kognitivního profilu dle rozsahu zasažených domén.

Ve své práci jsem uvedla dostatek přesvědčivých důkazů založených na výsledcích naší a ostatních vědeckých studií potvrzujících, že kognitivní deficit může být endofenotypem schizofrenie. Naplňuje potřebná kritéria, jako je dědičnost, spojitost s onemocněním, nezávislost na akutní fázi, objevuje se v zasažených rodinách, a to v míře, jež je vyšší než výskyt znaku v běžné populaci. Za problematickou považuji podobu kognitivního profilu, která je bohužel málo specifická a vykazuje určitou podobnost s profilem u jiných onemocnění, jako je např. BAP. Proto považujeme za důležité se v budoucím výzkumu zaměřit na rozdíly a na podobnosti kognitivních profilů obou zmíněných onemocnění.

Závěr

Výsledky studie potvrzují přítomnost kognitivního oslabení u sourozenců pacientů se schizofrenií oproti výkonu zdravých kontrol. Toto oslabení nicméně nedosahuje takové hloubky jako u plně rozvinutého onemocnění. V souladu se soudobými výzkumy tak výkon sourozenců nalzáme mezi zdravými kontrolami a pacienty. Statisticky významný rozdíl mezi sourozenci a kontrolní skupinou byl potvrzen v kognitivní doméně abstrakce. Lze předpokládat souvislost oslabení této domény s deficitem vztaženými k theory of mind nebo k jumping to conclusions. Detailnější analýzou kognitivních profilů sourozenců byly popsány tři subtypy, které svou podobou a mírou oslabení korespondují s výkonem pacientů. Z oslabení některých domén tak lze vyvozovat trajektorii celého kognitivního profilu, budoucí výzkum by se měl zaměřit na možnost predikce funkčních schopností souvisejících se začleněním do běžného fungování podle jednotlivých subtypů. Nepotvrdili jsme souvislost mezi neurokognitivním oslabením a neurobiologickými koreláty měřenými pomocí protonové magnetické spektroskopie v oblasti ACC a insuly napříč skupinami. Nicméně jsme zaznamenali pozitivní trend mezi výkonem v oblasti pracovní paměti a koncentrací NAA v oblasti ACC. Naznačen je i rozdíl mezi pacienty a kontrolami v NAA a v oblasti ACC, který ale nedosahuje statistické významnosti při provedení korekce pro vícečetná porovnávání. Výsledky studie přináší robustní data potvrzující kognitivní deficit jako endofentyp schizofrenie. Prokázali jsme přítomnost mírného kognitivního oslabení u zdravých příbuzných pacientů, čímž jsou naplněna dvě základní kritéria, a sice přítomnost endofentypu v zasažených rodinách a jeho kosegregace.

Přehled literatury

- 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. *Front Psychiatry, 4*, 182. doi:10.3389/fpsy.2013.00182
- Adityanjee, Aderibigbe, Y. A., Theodoridis, D., & Vieweg, V. R. (1999). Dementia praecox to schizophrenia: the first 100 years. *Psychiatry Clin Neurosci, 53*(4), 437-448. doi:10.1046/j.1440-1819.1999.00584.x
- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. H., & Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry, 156*(9), 1358-1366. doi:10.1176/ajp.156.9.1358
- Allen, P., Seal, M. L., Valli, I., Fusar-Poli, P., Perlino, C., Day, F., . . . McGuire, P. K. (2011). Altered prefrontal and hippocampal function during verbal encoding and recognition in people with prodromal symptoms of psychosis. *Schizophr Bull, 37*(4), 746-756. doi:10.1093/schbul/sbp113
- Andreasen, N. C. (1991). Dementia Praecox and Paraphrenia - Kraepelin, E. *American Journal of Psychiatry, 148*(12), 1731-1733. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:A1991GR84200018
- Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezaei, K., Ponto, L. L., . . . Hichwa, R. D. (1996). Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A, 93*(18), 9985-9990. doi:10.1073/pnas.93.18.9985
- Andreou, C., Steinmann, S., Leicht, G., Kolbeck, K., Moritz, S., & Mulert, C. (2018). fMRI correlates of jumping-to-conclusions in patients with delusions: Connectivity patterns and effects of metacognitive training. *Neuroimage Clin, 20*, 119-127. doi:10.1016/j.nicl.2018.07.004
- Antoniades, M., Schoeler, T., Radua, J., Valli, I., Allen, P., Kempton, M. J., & McGuire, P. (2018). Verbal learning and hippocampal dysfunction in schizophrenia: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev, 86*, 166-175. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.12.001
- Antonova, E., Sharma, T., Morris, R., & Kumari, V. (2004). The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res, 70*(2-3), 117-145. doi:10.1016/j.schres.2003.12.002
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1971). The control of short-term memory. *Sci Am, 225*(2), 82-90. doi:10.1038/scientificamerican0871-82
- Baddeley, A. D. (1986). *Working Memory*: Clarendon Press.
- Balu, D. T. (2016). The NMDA Receptor and Schizophrenia: From Pathophysiology to Treatment. *Adv Pharmacol, 76*, 351-382. doi:10.1016/bs.apha.2016.01.006
- Barder, H. E., Sundet, K., Rund, B. R., Evensen, J., Haahr, U., Ten Velden Hegelstad, W., . . . Friis, S. (2013). Neurocognitive development in first episode psychosis 5 years follow-up: associations between illness severity and cognitive course. *Schizophr Res, 149*(1-3), 63-69. doi:10.1016/j.schres.2013.06.016
- Barral, S., Cosentino, S., Christensen, K., Newman, A. B., Perls, T. T., Province, M. A., & Mayeux, R. (2014). Common genetic variants on 6q24 associated with exceptional episodic memory performance in the elderly. *JAMA Neurol, 71*(12), 1514-1519. doi:10.1001/jamaneurol.2014.1663
- Baumgartner, T., Fischbacher, U., Feierabend, A., Lutz, K., & Fehr, E. (2009). The neural circuitry of a broken promise. *Neuron, 64*(5), 756-770. doi:10.1016/j.neuron.2009.11.017
- Becker, T. M., Kerns, J. G., Macdonald, A. W., 3rd, & Carter, C. S. (2008). Prefrontal dysfunction in first-degree relatives of schizophrenia patients during a Stroop task. *Neuropsychopharmacology, 33*(11), 2619-2625. doi:10.1038/sj.npp.1301673

- Berman, J. A., Talmage, D. A., & Role, L. W. (2007). Cholinergic circuits and signaling in the pathophysiology of schizophrenia. *Int Rev Neurobiol*, *78*, 193-223. doi:10.1016/S0074-7742(06)78007-2
- Berna, F., Potheegadoo, J., Aouadi, I., Ricarte, J. J., Alle, M. C., Coutelle, R., . . . Danion, J. M. (2016). A Meta-Analysis of Autobiographical Memory Studies in Schizophrenia Spectrum Disorder. *Schizophr Bull*, *42*(1), 56-66. doi:10.1093/schbul/sbv099
- Besteher, B., Brambilla, P., & Nenadić, I. (2020). Twin studies of brain structure and cognition in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*, *109*, 103-113. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.12.021
- Bora, E. (2015a). Developmental trajectory of cognitive impairment in bipolar disorder: comparison with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*, *25*(2), 158-168. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.09.007
- Bora, E. (2015b). Neurodevelopmental origin of cognitive impairment in schizophrenia. *Psychol Med*, *45*(1), 1-9. doi:10.1017/S0033291714001263
- Bora, E. (2017). Relationship between insight and theory of mind in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res*, *190*, 11-17. doi:10.1016/j.schres.2017.03.029
- Bora, E., Lin, A., Wood, S. J., Yung, A. R., McGorry, P. D., & Pantelis, C. (2014). Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, *130*(1), 1-15. doi:10.1111/acps.12261
- Bora, E., & Murray, R. M. (2014). Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophr Bull*, *40*(4), 744-755. doi:10.1093/schbul/sbt085
- Bora, E., & Pantelis, C. (2013). Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*, *144*(1-3), 31-36. doi:10.1016/j.schres.2012.12.013
- Bora, E., & Pantelis, C. (2015). Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-Episode Bipolar Disorder: Comparison With First-Episode Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophr Bull*, *41*(5), 1095-1104. doi:10.1093/schbul/sbu198
- Bora, E., Yalincetin, B., Akdede, B. B., & Alptekin, K. (2018). Duration of untreated psychosis and neurocognition in first-episode psychosis: A meta-analysis. *Schizophr Res*, *193*, 3-10. doi:10.1016/j.schres.2017.06.021
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord*, *113*(1-2), 1-20. doi:10.1016/j.jad.2008.06.009
- Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2010). Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond. *Schizophr Bull*, *36*(1), 36-42. doi:10.1093/schbul/sbp094
- Bornstein, R. A., Schwarzkopf, S. B., Olson, S. C., & Nasrallah, H. A. (1992). Third-ventricle enlargement and neuropsychological deficit in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *31*(9), 954-961. doi:10.1016/0006-3223(92)90121-f
- Bosia, M., Bechi, M., Bosinelli, F., Politi, E., Buonocore, M., Spangaro, M., . . . Cavallaro, R. (2019). From cognitive and clinical substrates to functional profiles: Disentangling heterogeneity in schizophrenia. *Psychiatry Res*, *271*, 446-453. doi:10.1016/j.psychres.2018.12.026
- Bosia, M., Buonocore, M., Bechi, M., Spangaro, M., Pigoni, A., Croci, M., . . . Cavallaro, R. (2017). Cognitive remediation and functional improvement in schizophrenia: Is it a matter of size? *Eur Psychiatry*, *40*, 26-32. doi:10.1016/j.eurpsy.2016.06.007
- Boyer, P., Phillips, J. L., Rousseau, F. L., & Ilivitsky, S. (2007). Hippocampal abnormalities and memory deficits: new evidence of a strong pathophysiological link in schizophrenia. *Brain Res Rev*, *54*(1), 92-112. doi:10.1016/j.brainresrev.2006.12.008
- Bozikas, V. P., Kosmidis, M. H., & Karavatos, A. (2005). Disproportionate impairment in semantic verbal fluency in schizophrenia: differential deficit in clustering. *Schizophr Res*, *74*(1), 51-59. doi:10.1016/j.schres.2004.05.001

- Braff, D. L. (2015). The importance of endophenotypes in schizophrenia research. *Schizophr Res*, 163(1-3), 1-8. doi:10.1016/j.schres.2015.02.007
- Braun, I., Genius, J., Grunze, H., Bender, A., Moller, H. J., & Rujescu, D. (2007). Alterations of hippocampal and prefrontal GABAergic interneurons in an animal model of psychosis induced by NMDA receptor antagonism. *Schizophr Res*, 97(1-3), 254-263. doi:10.1016/j.schres.2007.05.005
- Bressler, S. L. (1995). Large-scale cortical networks and cognition. *Brain Res Brain Res Rev*, 20(3), 288-304.
- Bruder, G. E., Keilp, J. G., Xu, H., Shikhman, M., Schori, E., Gorman, J. M., & Gilliam, T. C. (2005). Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: associations with differing cognitive operations. *Biol Psychiatry*, 58(11), 901-907. doi:10.1016/j.biopsych.2005.05.010
- Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*, 12(1), 1-47. doi:10.1162/08989290051137585
- Cannon, T. D., Cadenhead, K., Cornblatt, B., Woods, S. W., Addington, J., Walker, E., . . . Heinssen, R. (2008). Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry*, 65(1), 28-37. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2007.3
- Cannon, T. D., Yu, C., Addington, J., Bearden, C. E., Cadenhead, K. S., Cornblatt, B. A., . . . Kattan, M. W. (2016). An Individualized Risk Calculator for Research in Prodromal Psychosis. *Am J Psychiatry*, 173(10), 980-988. doi:10.1176/appi.ajp.2016.15070890
- Cannon, T. D., Zorrilla, L. E., Shtasel, D., Gur, R. E., Gur, R. C., Marco, E. J., . . . Price, R. A. (1994). Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry*, 51(8), 651-661. doi:10.1001/archpsyc.1994.03950080063009
- Cardenas, S. A., Kassem, L., Brotman, M. A., Leibenluft, E., & McMahon, F. J. (2016). Neurocognitive functioning in euthymic patients with bipolar disorder and unaffected relatives: A review of the literature. *Neurosci Biobehav Rev*, 69, 193-215. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.08.002
- Carletti, F., Woolley, J. B., Bhattacharyya, S., Perez-Iglesias, R., Fusar Poli, P., Valmaggia, L., . . . McGuire, P. K. (2012). Alterations in white matter evident before the onset of psychosis. *Schizophr Bull*, 38(6), 1170-1179. doi:10.1093/schbul/sbs053
- Cella, M., Hamid, S., Butt, K., & Wykes, T. (2015). Cognition and social cognition in non-psychotic siblings of patients with schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry*, 20(3), 232-242. doi:10.1080/13546805.2015.1014032
- Consortium, S. W. G. o. t. P. G. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421-427. doi:10.1038/nature13595
- Cooper, D., Barker, V., Radua, J., Fusar-Poli, P., & Lawrie, S. M. (2014). Multimodal voxel-based meta-analysis of structural and functional magnetic resonance imaging studies in those at elevated genetic risk of developing schizophrenia. *Psychiatry Res*, 221(1), 69-77. doi:10.1016/j.psychresns.2013.07.008
- Corcoran, R., Mercer, G., & Frith, C. D. (1995). Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating "theory of mind" in people with schizophrenia. *Schizophr Res*, 17(1), 5-13. doi:10.1016/0920-9964(95)00024-g
- Corrigan, P. W., & Nelson, D. R. (1998). Factors that affect social cue recognition in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 78(3), 189-196. doi:10.1016/s0165-1781(98)00013-4
- Cruz, B. F., Resende, C. B., Carvalhaes, C. F., Cardoso, C. S., Teixeira, A. L., Keefe, R. S., . . . Salgado, J. V. (2016). Interview-based assessment of cognition is a strong predictor of quality of life in patients with schizophrenia and severe negative symptoms. *Braz J Psychiatry*, 38(3), 216-221. doi:10.1590/1516-4446-2015-1776
- Cunningham, S. I., Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2017). Structural and functional connectivity of the precuneus and thalamus to the default mode network. *Hum Brain Mapp*, 38(2), 938-956. doi:10.1002/hbm.23429

- Davies, G., Lam, M., Harris, S. E., Trampush, J. W., Luciano, M., Hill, W. D., . . . Deary, I. J. (2018). Study of 300,486 individuals identifies 148 independent genetic loci influencing general cognitive function. *Nat Commun*, *9*(1), 2098. doi:10.1038/s41467-018-04362-x
- De Simoni, S., Grover, P. J., Jenkins, P. O., Honeyfield, L., Quest, R. A., Ross, E., . . . Sharp, D. J. (2016). Disconnection between the default mode network and medial temporal lobes in post-traumatic amnesia. *Brain*, *139*(Pt 12), 3137-3150. doi:10.1093/brain/aww241
- Dezortová, P., Hájek. (2017). 1H MR sPEKTROskOPIE – I. MOZEK. *Česká radiologie*, *71*(4), 296-304.
- Dickerson, F., Boronow, J. J., Ringel, N., & Parente, F. (1999). Social functioning and neurocognitive deficits in outpatients with schizophrenia: a 2-year follow-up. *Schizophr Res*, *37*(1), 13-20. doi:10.1016/s0920-9964(98)00134-0
- Dickinson, D., Ramsey, M. E., & Gold, J. M. (2007). Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *64*(5), 532-542. doi:10.1001/archpsyc.64.5.532
- Ding, Y., Ou, Y., Pan, P., Shan, X., Chen, J., Liu, F., . . . Guo, W. (2019). Cerebellar structural and functional abnormalities in first-episode and drug-naive patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res Neuroimaging*, *283*, 24-33. doi:10.1016/j.psychres.2018.11.009
- Doughty, O. J., & Done, D. J. (2009). Is semantic memory impaired in schizophrenia? A systematic review and meta-analysis of 91 studies. *Cogn Neuropsychiatry*, *14*(6), 473-509. doi:10.1080/13546800903073291
- Dreher, J. C., Koch, P., Kohn, P., Apud, J., Weinberger, D. R., & Berman, K. F. (2012). Common and differential pathophysiological features accompany comparable cognitive impairments in medication-free patients with schizophrenia and in healthy aging subjects. *Biol Psychiatry*, *71*(10), 890-897. doi:10.1016/j.biopsych.2012.01.002
- Eisenberg, D. P., & Berman, K. F. (2010). Executive function, neural circuitry, and genetic mechanisms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 258-277. doi:10.1038/npp.2009.111
- Elvevag, B., Fisher, J. E., Gurd, J. M., & Goldberg, T. E. (2002). Semantic clustering in verbal fluency: schizophrenic patients versus control participants. *Psychol Med*, *32*(5), 909-917. doi:10.1017/s0033291702005597
- Ettinger, U., Aichert, D. S., Wostmann, N., Dehning, S., Riedel, M., & Kumari, V. (2018). Response inhibition and interference control: Effects of schizophrenia, genetic risk, and schizotypy. *J Neuropsychol*, *12*(3), 484-510. doi:10.1111/jnp.12126
- Fagerlund, B., Pantelis, C., Jepsen, J. R. M., Raghava, J. M., Rostrup, E., Thomas, M. B., . . . Glenthøj, B. Y. (2020). Differential effects of age at illness onset on verbal memory functions in antipsychotic-naive schizophrenia patients aged 12-43 years. *Psychol Med*, 1-11. doi:10.1017/s0033291720000409
- Falkai, P., Rossner, M. J., Schulze, T. G., Hasan, A., Brzózka, M. M., Malchow, B., . . . Schmitt, A. (2015). Kraepelin revisited: schizophrenia from degeneration to failed regeneration. *Mol Psychiatry*, *20*(6), 671-676. doi:10.1038/mp.2015.35
- Faraone, S. V., & Larsson, H. (2019). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*, *24*(4), 562-575. doi:10.1038/s41380-018-0070-0
- Faraone, S. V., Seidman, L. J., Kremen, W. S., Toomey, R., Pepple, J. R., & Tsuang, M. T. (1999). Neuropsychological functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a 4-year follow-up study. *J Abnorm Psychol*, *108*(1), 176-181. doi:10.1037//0021-843x.108.1.176
- Fernandez, V. G., Asarnow, R., Narr, K. L., Subotnik, K. L., Kuppinger, H., Fogelson, D., & Nuechterlein, K. H. (2018). Temporal lobe thickness and verbal memory in first-degree relatives of individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*, *199*, 221-225. doi:10.1016/j.schres.2018.02.038
- Fisher, M., Holland, C., Merzenich, M. M., & Vinogradov, S. (2009). Using neuroplasticity-based auditory training to improve verbal memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *166*(7), 805-811. doi:10.1176/appi.ajp.2009.08050757

- Forbes, N. F., Carrick, L. A., McIntosh, A. M., & Lawrie, S. M. (2009). Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*, 39(6), 889-905. doi:10.1017/S0033291708004558
- Friedman, J. I., Harvey, P. D., Coleman, T., Moriarty, P. J., Bowie, C., Parrella, M., . . . Davis, K. L. (2001). Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *Am J Psychiatry*, 158(9), 1441-1448. doi:10.1176/appi.ajp.158.9.1441
- Friedman, N. P., Miyake, A., Young, S. E., DeFries, J. C., Corley, R. P., & Hewitt, J. K. (2008). Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. *J Exp Psychol Gen*, 137(2), 201-225. doi:10.1037/0096-3445.137.2.201
- Fu, S., Czajkowski, N., Rund, B. R., & Torgalsbøen, A. K. (2017). The relationship between level of cognitive impairments and functional outcome trajectories in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 190, 144-149. doi:10.1016/j.schres.2017.03.002
- Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A. R., Borgwardt, S., Kempton, M. J., Valmaggia, L., . . . McGuire, P. (2012). Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*, 69(3), 220-229. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.1472
- Galinska-Skok, B., Szulc, A., Malus, A., Konarzewska, B., Cwalina, U., Tarasow, E., & Waszkiewicz, N. (2019). Proton magnetic resonance spectroscopy changes in a longitudinal schizophrenia study: a pilot study in eleven patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 15, 839-847. doi:10.2147/NDT.S196932
- Gasquoine, P. G. (2013). Localization of function in anterior cingulate cortex: from psychosurgery to functional neuroimaging. *Neurosci Biobehav Rev*, 37(3), 340-348. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.01.002
- Geisler, D., Walton, E., Naylor, M., Roessner, V., Lim, K. O., Charles Schulz, S., . . . Ehrlich, S. (2015). Brain structure and function correlates of cognitive subtypes in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 234(1), 74-83. doi:10.1016/j.psychres.2015.08.008
- Gejman, P. V., Sanders, A. R., & Duan, J. (2010). The role of genetics in the etiology of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*, 33(1), 35-66. doi:10.1016/j.psc.2009.12.003
- Giddaluru, S., Espeseth, T., Salami, A., Westlye, L. T., Lundquist, A., Christoforou, A., . . . Nyberg, L. (2016). Genetics of structural connectivity and information processing in the brain. *Brain Struct Funct*, 221(9), 4643-4661. doi:10.1007/s00429-016-1194-0
- Gilbert, E., Merette, C., Jomphe, V., Emond, C., Rouleau, N., Bouchard, R. H., . . . Maziade, M. (2014). Cluster analysis of cognitive deficits may mark heterogeneity in schizophrenia in terms of outcome and response to treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 264(4), 333-343. doi:10.1007/s00406-013-0463-7
- Giovannetti, T., Goldstein, R. Z., Schullery, M., Barr, W. B., & Bilder, R. M. (2003). Category fluency in first-episode schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc*, 9(3), 384-393. doi:10.1017/s1355617703930049
- Gold, J. M., Robinson, B., Leonard, C. J., Hahn, B., Chen, S., McMahon, R. P., & Luck, S. J. (2018). Selective Attention, Working Memory, and Executive Function as Potential Independent Sources of Cognitive Dysfunction in Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 44(6), 1227-1234. doi:10.1093/schbul/sbx155
- Gold, S., Arndt, S., Nopoulos, P., O'Leary, D. S., & Andreasen, N. C. (1999). Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 156(9), 1342-1348. doi:10.1176/ajp.156.9.1342
- Goldberg, T. E., Torrey, E. F., Gold, J. M., Bigelow, L. B., Ragland, R. D., Taylor, E., & Weinberger, D. R. (1995). Genetic risk of neuropsychological impairment in schizophrenia: a study of monozygotic twins discordant and concordant for the disorder. *Schizophr Res*, 17(1), 77-84. doi:10.1016/0920-9964(95)00032-h
- Gómez-Gastiasoro, A., Zubiaurre-Elorza, L., Peña, J., Ibarretxe-Bilbao, N., Rilo, O., Schretlen, D. J., & Ojeda, N. (2019). Altered frontal white matter asymmetry and its implications for cognition in

- schizophrenia: A tractography study. *Neuroimage Clin*, 22, 101781. doi:10.1016/j.nicl.2019.101781
- Gonzalez-Blanch, C., Rodríguez-Sánchez, J. M., Perez-Iglesias, R., Pardo-García, G., Martínez-García, O., Vázquez-Barquero, J. L., & Crespo-Facorro, B. (2010). First-episode schizophrenia patients neuropsychologically within the normal limits: evidence of deterioration in speed of processing. *Schizophrenia research*, 119(1-3), 18-26.
- Goodwin, G. M., Martinez-Aran, A., Glahn, D. C., & Vieta, E. (2008). Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. *Eur Neuropsychopharmacol*, 18(11), 787-793. doi:10.1016/j.euroneuro.2008.07.005
- Grace, A. A. (2016). Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rev Neurosci*, 17(8), 524-532. doi:10.1038/nrn.2016.57
- Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*, 153(3), 321-330. doi:10.1176/ajp.153.3.321
- Green, M. F., & Harvey, P. D. (2014). Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophr Res Cogn*, 1(1), e1-e9. doi:10.1016/j.scog.2014.02.001
- Green, M. F., Horan, W. P., & Lee, J. (2015). Social cognition in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 16(10), 620-631. doi:10.1038/nrn4005
- Green, M. F., Kern, R. S., & Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res*, 72(1), 41-51. doi:10.1016/j.schres.2004.09.009
- Greenwood, T. A., Lazzeroni, L. C., Maihofer, A. X., Swerdlow, N. R., Calkins, M. E., Freedman, R., . . . Braff, D. L. (2019). Genome-wide Association of Endophenotypes for Schizophrenia From the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS) Study. *JAMA Psychiatry*, 76(12), 1274-1284. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.2850
- Guimond, S., Hawco, C., & Lepage, M. (2017). Prefrontal activity and impaired memory encoding strategies in schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 91, 64-73. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.02.024
- Guo, D., & Yang, J. (2020). Interplay of the long axis of the hippocampus and ventromedial prefrontal cortex in schema-related memory retrieval. *Hippocampus*, 30(3), 263-277. doi:10.1002/hipo.23154
- Guo, J. Y., Ragland, J. D., & Carter, C. S. (2019). Memory and cognition in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 24(5), 633-642. doi:10.1038/s41380-018-0231-1
- Gur, R. E., Calkins, M. E., Gur, R. C., Horan, W. P., Nuechterlein, K. H., Seidman, L. J., & Stone, W. S. (2007). The consortium on the genetics of schizophrenia: Neurocognitive endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 49-68. doi:10.1093/schbul/sbl055
- Harrison, C. L., & Fowler, D. (2004). Negative symptoms, trauma, and autobiographical memory: an investigation of individuals recovering from psychosis. *J Nerv Ment Dis*, 192(11), 745-753. doi:10.1097/01.nmd.0000144693.12282.11
- Harrison, P. J. (1995). On the neuropathology of schizophrenia and its dementia: neurodevelopmental, neurodegenerative, or both? *Neurodegeneration*, 4(1), 1-12. doi:10.1006/neur.1995.0001
- Harvey, P. D. (2019). Domains of cognition and their assessment *Dialogues Clin Neurosci*, 21(3), 227-237. doi:10.31887/DCNS.2019.21.3/pharvey
- Hashimoto, R., Hattori, S., Chiba, S., Yagasaki, Y., Okada, T., Kumamaru, E., . . . Kunugi, H. (2006). Susceptibility genes for schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 60, S4-S10. doi:DOI 10.1111/j.1440-1819.2006.01522.x-i1
- Hatzimanolis, A., Bhatnagar, P., Moes, A., Wang, R., Roussos, P., Bitsios, P., . . . Avramopoulos, D. (2015). Common genetic variation and schizophrenia polygenic risk influence neurocognitive performance in young adulthood. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 168B(5), 392-401. doi:10.1002/ajmg.b.32323

- Heaton, R. K., Gladsjo, J. A., Palmer, B. W., Kuck, J., Marcotte, T. D., & Jeste, D. V. (2001). Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *58*(1), 24-32. doi:10.1001/archpsyc.58.1.24
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, *12*(3), 426-445. doi:10.1037//0894-4105.12.3.426
- Hemsley, D. R., & Zawada, S. L. (1976). 'Filtering' and the cognitive deficit in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, *128*, 456-461. doi:10.1192/bjp.128.5.456
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology*, *18*(2), 284-295. doi:10.1037/0894-4105.18.2.284
- Henry, J. D., Crawford, J. R., & Phillips, L. H. (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, *42*(9), 1212-1222. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.02.001
- Heydebrand, G., Weiser, M., Rabinowitz, J., Hoff, A. L., DeLisi, L. E., & Csernansky, J. G. (2004). Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophrenia research*, *68*(1), 1-9. doi:10.1016/S0920-9964(03)00097-5
- Horan, W. P., Braff, D. L., Nuechterlein, K. H., Sugar, C. A., Cadenhead, K. S., Calkins, M. E., . . . Green, M. F. (2008). Verbal working memory impairments in individuals with schizophrenia and their first-degree relatives: findings from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Schizophr Res*, *103*(1-3), 218-228. doi:10.1016/j.schres.2008.02.014
- Hugdahl, K., Craven, A. R., Nygård, M., Løberg, E. M., Berle, J., Johnsen, E., . . . Ersland, L. (2015). Glutamate as a mediating transmitter for auditory hallucinations in schizophrenia: a (1)H MRS study. *Schizophr Res*, *161*(2-3), 252-260. doi:10.1016/j.schres.2014.11.015
- Chan, R. C., & Gottesman, I. (2008). Neurological soft signs as candidate endophenotypes for schizophrenia: a shooting star or a Northern star? *Neurosci Biobehav Rev*, *32*(5), 957-971. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.01.005
- Chari, S., Minzenberg, M. J., Solomon, M., Ragland, J. D., Nguyen, Q., Carter, C. S., & Yoon, J. H. (2019). Impaired prefrontal functional connectivity associated with working memory task performance and disorganization despite intact activations in schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging*, *287*, 10-18. doi:10.1016/j.psychresns.2019.01.013
- Chu, A. O. K., Chang, W. C., Chan, S. K. W., Lee, E. H. M., Hui, C. L. M., & Chen, E. Y. H. (2019). Comparison of cognitive functions between first-episode schizophrenia patients, their unaffected siblings and individuals at clinical high-risk for psychosis. *Psychol Med*, *49*(11), 1929-1936. doi:10.1017/S0033291718002726
- Islam, M. A., Habtewold, T. D., van Es, F. D., Quee, P. J., van den Heuvel, E. R., Alizadeh, B. Z., . . . Investigators, G. (2018). Long-term cognitive trajectories and heterogeneity in patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Acta Psychiatr Scand*, *138*(6), 591-604. doi:10.1111/acps.12961
- Jantzi, C., Mengin, A. C., Serfaty, D., Bacon, E., Elowe, J., Severac, F., . . . Vidailhet, P. (2019). Retrieval practice improves memory in patients with schizophrenia: new perspectives for cognitive remediation. *BMC Psychiatry*, *19*(1), 355. doi:10.1186/s12888-019-2341-y
- Jessen, F., Fingerhut, N., Sprinkart, A. M., Kuhn, K. U., Petrovsky, N., Maier, W., . . . Traber, F. (2013). N-acetylaspartylglutamate (NAAG) and N-acetylaspartate (NAA) in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*, *39*(1), 197-205. doi:10.1093/schbul/sbr127
- Johnson, B., Santana, V., Schupf, N., Tang, M. X., Stern, Y., Mayeux, R., & Lee, J. H. (2007). The heritability of abstract reasoning in Caribbean Latinos with familial Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *24*(6), 411-417. doi:10.1159/000109765
- Kahn, R. S., & Sommer, I. E. (2015). The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry*, *20*(1), 84-97. doi:10.1038/mp.2014.66
- Kaneda, Y., Jayathilak, K., & Meltzer, H. Y. (2009). Determinants of work outcome in schizophrenia and schizoaffective disorder: role of cognitive function. *Psychiatry Res*, *169*(2), 178-179. doi:10.1016/j.psychres.2008.08.003

- Karbasforoushan, H., Duffy, B., Blackford, J. U., & Woodward, N. D. (2015). Processing speed impairment in schizophrenia is mediated by white matter integrity. *Psychol Med*, *45*(1), 109-120. doi:10.1017/S0033291714001111
- Karnik-Henry, M. S., Wang, L., Barch, D. M., Harms, M. P., Campanella, C., & Csernansky, J. G. (2012). Medial temporal lobe structure and cognition in individuals with schizophrenia and in their non-psychotic siblings. *Schizophr Res*, *138*(2-3), 128-135. doi:10.1016/j.schres.2012.03.015
- Kaur, M., Chitty, K. M., Lagopoulos, J., Hickie, I. B., Duffy, S. L., & Hermens, D. F. (2019). Elucidating the glutamatergic processes underlying mismatch negativity deficits in early stage bipolar disorder and schizophrenia: A combined (1)H-MRS and EEG study. *J Psychiatr Res*, *113*, 83-89. doi:10.1016/j.jpsychires.2019.03.018
- Keefe, R. S., Eesley, C. E., & Poe, M. P. (2005). Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *57*(6), 688-691. doi:10.1016/j.biopsych.2005.01.003
- Keefe, R. S., & Fenton, W. S. (2007). How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull*, *33*(4), 912-920. doi:10.1093/schbul/sbm046
- Keefe, R. S., Goldberg, T. E., Harvey, P. D., Gold, J. M., Poe, M. P., & Coughenour, L. (2004). The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res*, *68*(2-3), 283-297. doi:10.1016/j.schres.2003.09.011
- Kendler, K. S. (1986). Kraepelin and the differential diagnosis of dementia praecox and manic-depressive insanity. *Compr Psychiatry*, *27*(6), 549-558. doi:10.1016/0010-440x(86)90059-3
- Kerns, J. G., Nuechterlein, K. H., Braver, T. S., & Barch, D. M. (2008). Executive functioning component mechanisms and schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *64*(1), 26-33. doi:10.1016/j.biopsych.2008.04.027
- Keshavan, M. S., Kulkarni, S., Bhojraj, T., Francis, A., Diwadkar, V., Montrose, D. M., . . . Sweeney, J. (2010). Premorbid cognitive deficits in young relatives of schizophrenia patients. *Front Hum Neurosci*, *3*, 62. doi:10.3389/neuro.09.062.2009
- Kiang, M., Christensen, B. K., Kutas, M., & Zipursky, R. B. (2012). Electrophysiological evidence for primary semantic memory functional organization deficits in schizophrenia. *Psychiatry Res*, *196*(2-3), 171-180. doi:10.1016/j.psychres.2012.02.026
- Kline, E., Hendel, V., Friedman-Yakoobian, M., Mesholam-Gately, R. I., Findeisen, A., Zimmet, S., . . . Seidman, L. J. (2019). A comparison of neurocognition and functioning in first episode psychosis populations: do research samples reflect the real world? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, *54*(3), 291-301. doi:10.1007/s00127-018-1631-x
- 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. *Psychol Med*, *47*(11), 2002-2016. doi:10.1017/S0033291717000459
- Knowles, E. E., David, A. S., & Reichenberg, A. (2010). Processing speed deficits in schizophrenia: reexamining the evidence. *Am J Psychiatry*, *167*(7), 828-835. doi:10.1176/appi.ajp.2010.09070937
- Knytl, P., Voráčková, V., Dorazilová, A., Rodriguez, M., Cvrčková, A., Kofroňová, E., . . . Mohr, P. (2019). Neuroactive Steroids and Cognitive Functions in First-Episode Psychosis Patients and Their Healthy Siblings. *Front Psychiatry*, *10*, 390. doi:10.3389/fpsy.2019.00390
- Kofler, M. J., Sarver, D. E., Harmon, S. L., Moltisanti, A., Aduen, P. A., Soto, E. F., & Ferretti, N. (2018). Working memory and organizational skills problems in ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*, *59*(1), 57-67. doi:10.1111/jcpp.12773
- Koster-Hale, J., & Saxe, R. (2013). Theory of mind: a neural prediction problem. *Neuron*, *79*(5), 836-848. doi:10.1016/j.neuron.2013.08.020
- Kurtz, M. M., & Tolman, A. (2011). Neurocognition, insight into illness and subjective quality-of-life in schizophrenia: what is their relationship? *Schizophr Res*, *127*(1-3), 157-162. doi:10.1016/j.schres.2010.12.004

- Langdon, R., & Coltheart, M. (1999). Mentalising, schizotypy, and schizophrenia. *Cognition*, 71(1), 43-71. doi:10.1016/s0010-0277(99)00018-9
- Le Hellard, S., Wang, Y., Witoelar, A., Zuber, V., Bettella, F., Hugdahl, K., . . . Andreassen, O. A. (2017). Identification of Gene Loci That Overlap Between Schizophrenia and Educational Attainment. *Schizophr Bull*, 43(3), 654-664. doi:10.1093/schbul/sbw085
- Lemvigh, C. K., Brouwer, R. M., Pantelis, C., Jensen, M. H., Hilker, R. W., Legind, C. S., . . . Fagerlund, B. (2020). Heritability of specific cognitive functions and associations with schizophrenia spectrum disorders using CANTAB: a nation-wide twin study. *Psychol Med*, 1-14. doi:10.1017/s0033291720002858
- Lepage, M., Bodnar, M., & Bowie, C. R. (2014). Neurocognition: clinical and functional outcomes in schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 59(1), 5-12. doi:10.1177/070674371405900103
- Lewandowski, K. E., Cohen, B. M., & Ongur, D. (2011). Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med*, 41(2), 225-241. doi:10.1017/S0033291710001042
- Lezak, M. D., Howieson, A. P. N. P. D. B., Howieson, D. B., Loring, P. N. D. W., Loring, D. W., Hannay, H. J., & Press, O. U. (2004). *Neuropsychological Assessment*: Oxford University Press.
- Lin, A., Yung, A. R., Nelson, B., Brewer, W. J., Riley, R., Simmons, M., . . . Wood, S. J. (2013). Neurocognitive predictors of transition to psychosis: medium- to long-term findings from a sample at ultra-high risk for psychosis. *Psychol Med*, 43(11), 2349-2360. doi:10.1017/S0033291713000123
- Luciana, M., Collins, P. F., & Depue, R. A. (1998). Opposing roles for dopamine and serotonin in the modulation of human spatial working memory functions. *Cereb Cortex*, 8(3), 218-226. doi:10.1093/cercor/8.3.218
- Lysaker, P. H., Bryson, G. J., Davis, L. W., & Bell, M. D. (2005). Relationship of impaired processing speed and flexibility of abstract thought to improvements in work performance over time in schizophrenia. *Schizophr Res*, 75(2-3), 211-218. doi:10.1016/j.schres.2004.09.014
- Marsman, A., van den Heuvel, M. P., Klomp, D. W., Kahn, R. S., Luijten, P. R., & Hulshoff Pol, H. E. (2013). Glutamate in schizophrenia: a focused review and meta-analysis of (1)H-MRS studies. *Schizophr Bull*, 39(1), 120-129. doi:10.1093/schbul/sbr069
- Mayeli, A., Misaki, M., Zotev, V., Tsuchiyagaito, A., Al Zoubi, O., Phillips, R., . . . Bodurka, J. (2019). Self-regulation of ventromedial prefrontal cortex activation using real-time fMRI neurofeedback-Influence of default mode network. *Hum Brain Mapp*. doi:10.1002/hbm.24805
- Mazgaj, R., Gerson, R., Khakoo, Y., Petriccione, M., Haque, S., & Haddad, F. (2016). Command hallucinations to harm self in a child with recurrent right temporal astrocytoma: a case report. *Psychooncology*, 25(8), 994-996. doi:10.1002/pon.3986
- McCleery, A., Ventura, J., Kern, R. S., Subotnik, K. L., Gretchen-Doorly, D., Green, M. F., . . . Nuechterlein, K. H. (2014). Cognitive functioning in first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) Profile of Impairment. *Schizophr Res*, 157(1-3), 33-39. doi:10.1016/j.schres.2014.04.039
- McIntyre, R. S., Cha, D. S., Soczynska, J. K., Woldeyohannes, H. O., Gallagher, L. A., Kudlow, P., . . . Baskaran, A. (2013). Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety*, 30(6), 515-527. doi:10.1002/da.22063
- Mendrek, A., & Mancini-Marie, A. (2016). Sex/gender differences in the brain and cognition in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*, 67, 57-78. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.10.013
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct*, 214(5-6), 655-667. doi:10.1007/s00429-010-0262-0
- Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V., & Seidman, L. J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, 23(3), 315-336. doi:10.1037/a0014708

- Mihaljević-Peleš, A., Bajš Janović, M., Šagud, M., Živković, M., Janović, Š., & Jevtović, S. (2019). Cognitive deficit in schizophrenia: an overview. *Psychiatr Danub*, *31*(Suppl 2), 139-142.
- Mohn, C., & Torgalsboen, A. K. (2018). Details of attention and learning change in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res*, *260*, 324-330. doi:10.1016/j.psychres.2017.12.001
- Mohr, P. (2020). Vliv lurasidonu na kognitivní funkce u schizofrenie. *Česká a slovenská psychiatrie*, *116*(6), 302-308.
- Mondelli, V., Pariante, C. M., Navari, S., Aas, M., D'Albenzio, A., Di Forti, M., . . . Dazzan, P. (2010). Higher cortisol levels are associated with smaller left hippocampal volume in first-episode psychosis. *Schizophr Res*, *119*(1-3), 75-78. doi:10.1016/j.schres.2009.12.021
- Morgan, V. A., Leonard, H., Bourke, J., & Jablensky, A. (2008). Intellectual disability co-occurring with schizophrenia and other psychiatric illness: population-based study. *Br J Psychiatry*, *193*(5), 364-372. doi:10.1192/bjp.bp.107.044461
- Moutoussis, M., Bentall, R. P., El-Deredy, W., & Dayan, P. (2011). Bayesian modelling of Jumping-to-Conclusions bias in delusional patients. *Cogn Neuropsychiatry*, *16*(5), 422-447. doi:10.1080/13546805.2010.548678
- Mubarik, A., & Tohid, H. (2016). Frontal lobe alterations in schizophrenia: a review. *Trends Psychiatry Psychother*, *38*(4), 198-206. doi:10.1590/2237-6089-2015-0088
- Mwansisya, T. E., Hu, A., Li, Y., Chen, X., Wu, G., Huang, X., . . . Liu, Z. (2017). Task and resting-state fMRI studies in first-episode schizophrenia: A systematic review. *Schizophr Res*, *189*, 9-18. doi:10.1016/j.schres.2017.02.026
- Neill, E., Gurvich, C., & Rossell, S. L. (2014). Category fluency in schizophrenia research: is it an executive or semantic measure? *Cogn Neuropsychiatry*, *19*(1), 81-95. doi:10.1080/13546805.2013.807233
- Nicodemus, K. K., Elvevag, B., Foltz, P. W., Rosenstein, M., Diaz-Asper, C., & Weinberger, D. R. (2014). Category fluency, latent semantic analysis and schizophrenia: a candidate gene approach. *Cortex*, *55*, 182-191. doi:10.1016/j.cortex.2013.12.004
- 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. *J Psychiatr Res*, *35*(2), 119-125. doi:10.1016/s0022-3956(01)00014-0
- Noda, Y., Barr, M. S., Zomorodi, R., Cash, R. F. H., Rajji, T. K., Farzan, F., . . . Blumberger, D. M. (2018). Reduced Short-Latency Afferent Inhibition in Prefrontal but not Motor Cortex and Its Association With Executive Function in Schizophrenia: A Combined TMS-EEG Study. *Schizophr Bull*, *44*(1), 193-202. doi:10.1093/schbul/sbx041
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., . . . Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry*, *165*(2), 203-213. doi:10.1176/appi.ajp.2007.07010042
- Oh, J., Chun, J. W., Joon Jo, H., Kim, E., Park, H. J., Lee, B., & Kim, J. J. (2015). The neural basis of a deficit in abstract thinking in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, *234*(1), 66-73. doi:10.1016/j.psychresns.2015.08.007
- Ohi, K., Shimada, T., Nemoto, K., Kataoka, Y., Yasuyama, T., Kimura, K., . . . Kawasaki, Y. (2017). Cognitive clustering in schizophrenia patients, their first-degree relatives and healthy subjects is associated with anterior cingulate cortex volume. *Neuroimage Clin*, *16*, 248-256. doi:10.1016/j.nicl.2017.08.008
- Olaithé, M., Weinborn, M., Lowndes, T., Ng, A., Hodgson, E., Fine, L., . . . Bucks, R. S. (2019). Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): Normative Data for Older Adults. *Arch Clin Neuropsychol*, *34*(8), 1356-1366. doi:10.1093/arclin/acy102
- Olesen, P. J., Westerberg, H., & Klingberg, T. (2004). Increased prefrontal and parietal activity after training of working memory. *Nat Neurosci*, *7*(1), 75-79. doi:10.1038/nn1165
- Oliver, D., Reilly, T. J., Baccaredda Boy, O., Petros, N., Davies, C., Borgwardt, S., . . . Fusar-Poli, P. (2020). What Causes the Onset of Psychosis in Individuals at Clinical High Risk? A Meta-

- analysis of Risk and Protective Factors. *Schizophr Bull*, 46(1), 110-120. doi:10.1093/schbul/sbz039
- Orellana, G., & Slachevsky, A. (2013). Executive functioning in schizophrenia. *Front Psychiatry*, 4, 35. doi:10.3389/fpsyt.2013.00035
- Osaka, N., Osaka, M., Kondo, H., Morishita, M., Fukuyama, H., & Shibasaki, H. (2004). The neural basis of executive function in working memory: an fMRI study based on individual differences. *Neuroimage*, 21(2), 623-631. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.09.069
- Owens, S. F., Rijdsdijk, F., Picchioni, M. M., Stahl, D., Nenadic, I., Murray, R. M., & Toulopoulou, T. (2011). Genetic overlap between schizophrenia and selective components of executive function. *Schizophr Res*, 127(1-3), 181-187. doi:10.1016/j.schres.2010.10.010
- Packwood, S., Hodgetts, H. M., & Tremblay, S. (2011). A multiperspective approach to the conceptualization of executive functions. *J Clin Exp Neuropsychol*, 33(4), 456-470. doi:10.1080/13803395.2010.533157
- Panagiotaropoulou, G., Thrapsanioti, E., Pappa, E., Grigoras, C., Mylonas, D., Karavasilis, E., . . . Smyrnis, N. (2019). Hypo-activity of the dorsolateral prefrontal cortex relates to increased reaction time variability in patients with schizophrenia. *Neuroimage Clin*, 23, 101853. doi:10.1016/j.nicl.2019.101853
- Pantelis, C., Yücel, M., Wood, S. J., Velakoulis, D., Sun, D., Berger, G., . . . McGorry, P. D. (2005). Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 31(3), 672-696. doi:10.1093/schbul/sbi034
- Papanicolaou, A. C., Simos, P. G., Castillo, E. M., Breier, J. I., Katz, J. S., & Wright, A. A. (2002). The hippocampus and memory of verbal and pictorial material. *Learn Mem*, 9(3), 99-104. doi:10.1101/lm.44302
- Paulsen, J. S., Romero, R., Chan, A., Davis, A. V., Heaton, R. K., & Jeste, D. V. (1996). Impairment of the semantic network in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 63(2-3), 109-121. doi:10.1016/0165-1781(96)02901-0
- Peyroux, E., Prost, Z., Danset-Alexandre, C., Brenugat-Herne, L., Carreau-Martin, I., Gaudelus, B., . . . Franck, N. (2019). From "under" to "over" social cognition in schizophrenia: Is there distinct profiles of impairments according to negative and positive symptoms? *Schizophr Res Cogn*, 15, 21-29. doi:10.1016/j.scog.2018.10.001
- Plitman, E., Patel, R., Chung, J. K., Pipitone, J., Chavez, S., Reyes-Madrigal, F., . . . Graff-Guerrero, A. (2016). Glutamatergic Metabolites, Volume and Cortical Thickness in Antipsychotic-Naive Patients with First-Episode Psychosis: Implications for Excitotoxicity. *Neuropsychopharmacology*, 41(10), 2606-2613. doi:10.1038/npp.2016.84
- Poguegeile, M. F. (1993). Schizophrenia Genesis - the Origins of Madness - Gottesman, Ii, Wolfgang, Dl. *Behavior Genetics*, 23(6), 543-544. doi:Doi 10.1007/Bf01068145
- Prasad, K. M., & Keshavan, M. S. (2008). Structural cerebral variations as useful endophenotypes in schizophrenia: do they help construct "extended endophenotypes"? *Schizophr Bull*, 34(4), 774-790. doi:10.1093/schbul/sbn017
- Preiss M., B. A., Čermáková R., Nondek M., Benešová M., Rodriguez M., Raisová M., Laing H., Mačudová G., Bezdíček O., Nikolai T. (2012). *Neuropsychologická baterie PCP. Klinické vyšetření základních kognitivních funkcí.* . Praha: PCP.
- Preston, A. R., & Eichenbaum, H. (2013). Interplay of hippocampus and prefrontal cortex in memory. *Curr Biol*, 23(17), R764-773. doi:10.1016/j.cub.2013.05.041
- Putnam, K. M., & Harvey, P. D. (2000). Cognitive impairment and enduring negative symptoms: a comparative study of geriatric and nongeriatric schizophrenia patients. *Schizophr Bull*, 26(4), 867-878. doi:10.1093/oxfordjournals.schbul.a033501
- Quee, P. J., Alizadeh, B. Z., Aleman, A., van den Heuvel, E. R., & Investigators, G. (2013). Cognitive Subtypes in Non-Affected Siblings of Patients with Schizophrenia: Characteristics and Profile

- Congruency with Affected Family Member. *European Psychiatry*, 28. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:000335460601620
- Ragland, J. D., Laird, A. R., Ranganath, C., Blumenfeld, R. S., Gonzales, S. M., & Glahn, D. C. (2009). Prefrontal activation deficits during episodic memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 166(8), 863-874. doi:10.1176/appi.ajp.2009.08091307
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(2), 676-682. doi:10.1073/pnas.98.2.676
- Rajji, T. K., Ismail, Z., & Mulsant, B. H. (2009). Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 195(4), 286-293. doi:10.1192/bjp.bp.108.060723
- Reid, M. A., Salibi, N., White, D. M., Gawne, T. J., Denney, T. S., & Lahti, A. C. (2019). 7T Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of the Anterior Cingulate Cortex in First-Episode Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 45(1), 180-189. doi:10.1093/schbul/sbx190
- Richards, A. L., Pardiñas, A. F., Frizzati, A., Tansey, K. E., Lynham, A. J., Holmans, P., . . . Walters, J. T. R. (2020). The Relationship Between Polygenic Risk Scores and Cognition in Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 46(2), 336-344. doi:10.1093/schbul/sbz061
- Robert, P. H., Lafont, V., Medecin, I., Berthet, L., Thauby, S., Baudu, C., & Darcourt, G. (1998). Clustering and switching strategies in verbal fluency tasks: comparison between schizophrenics and healthy adults. *J Int Neuropsychol Soc*, 4(6), 539-546. doi:10.1017/s1355617798466025
- Robertson, B. R., Prestia, D., Twamley, E. W., Patterson, T. L., Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2014). Social competence versus negative symptoms as predictors of real world social functioning in schizophrenia. *Schizophr Res*, 160(1-3), 136-141. doi:10.1016/j.schres.2014.10.037
- Rodriguez-Sanchez, J. M., Ayesa-Arriola, R., Perez-Iglesias, R., Perianez, J. A., Martinez-Garcia, O., Gomez-Ruiz, E., . . . Crespo-Facorro, B. (2013). Course of cognitive deficits in first episode of non-affective psychosis: a 3-year follow-up study. *Schizophr Res*, 150(1), 121-128. doi:10.1016/j.schres.2013.06.042
- Roofeh, D., Cottone, J., Burdick, K. E., Lencz, T., Gyato, K., Cervellione, K. L., . . . Kumra, S. (2006). Deficits in memory strategy use are related to verbal memory impairments in adolescents with schizophrenia-spectrum disorders. *Schizophr Res*, 85(1-3), 201-212. doi:10.1016/j.schres.2006.03.030
- Rund, B. R., Melle, I., Friis, S., Johannessen, J. O., Larsen, T. K., Midboe, L. J., . . . McGlashan, T. (2007). The course of neurocognitive functioning in first-episode psychosis and its relation to premorbid adjustment, duration of untreated psychosis, and relapse. *Schizophr Res*, 91(1-3), 132-140. doi:10.1016/j.schres.2006.11.030
- Sarter, M., Hasselmo, M. E., Bruno, J. P., & Givens, B. (2005). Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs: interactions between signal-driven and cognitive modulation of signal detection. *Brain Res Brain Res Rev*, 48(1), 98-111. doi:10.1016/j.brainresrev.2004.08.006
- Savla, G. N., Vella, L., Armstrong, C. C., Penn, D. L., & Twamley, E. W. (2013). Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophr Bull*, 39(5), 979-992. doi:10.1093/schbul/sbs080
- Sawada, K., Kanehara, A., Sakakibara, E., Eguchi, S., Tada, M., Satomura, Y., . . . Kasai, K. (2017). Identifying neurocognitive markers for outcome prediction of global functioning in individuals with first-episode and ultra-high-risk for psychosis. *Psychiatry Clin Neurosci*, 71(5), 318-327. doi:10.1111/pcn.12522
- Saykin, A. J., Gur, R. C., Gur, R. E., Mozley, P. D., Mozley, L. H., Resnick, S. M., . . . Stafiniak, P. (1991). Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry*, 48(7), 618-624. doi:10.1001/archpsyc.1991.01810310036007
- Seeley, W. W. (2019). The salience network: a neural system for perceiving and responding to homeostatic demands. *J Neurosci*. doi:10.1523/JNEUROSCI.1138-17.2019

- Seidman, L. J., & Mirsky, A. F. (2017). Evolving Notions of Schizophrenia as a Developmental Neurocognitive Disorder. *J Int Neuropsychol Soc*, 23(9-10), 881-892. doi:10.1017/s1355617717001114
- Seidman, L. J., Thermenos, H. W., Poldrack, R. A., Peace, N. K., Koch, J. K., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (2006). Altered brain activation in dorsolateral prefrontal cortex in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia: an fMRI study of working memory. *Schizophr Res*, 85(1-3), 58-72. doi:10.1016/j.schres.2006.03.019
- Serper, M., Beech, D. R., Harvey, P. D., & Dill, C. (2008). Neuropsychological and symptom predictors of aggression on the psychiatric inpatient service. *J Clin Exp Neuropsychol*, 30(6), 700-709. doi:10.1080/13803390701684554
- Shafee, R., Nanda, P., Padmanabhan, J. L., Tandon, N., Alliey-Rodriguez, N., Kalapurakkel, S., . . . Robinson, E. B. (2018). Polygenic risk for schizophrenia and measured domains of cognition in individuals with psychosis and controls. *Transl Psychiatry*, 8(1), 78. doi:10.1038/s41398-018-0124-8
- Shakory, S., Watts, J. J., Hafizi, S., Da Silva, T., Khan, S., Kiang, M., . . . Mizrahi, R. (2018). Hippocampal glutamate metabolites and glial activation in clinical high risk and first episode psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 43(11), 2249-2255. doi:10.1038/s41386-018-0163-0
- Shamay-Tsoory, S. G., Shur, S., Harari, H., & Levkovitz, Y. (2007). Neurocognitive basis of impaired empathy in schizophrenia. *Neuropsychology*, 21(4), 431-438. doi:10.1037/0894-4105.21.4.431
- Shamsi, S., Lau, A., Lencz, T., Burdick, K. E., DeRosse, P., Brenner, R., . . . Malhotra, A. K. (2011). Cognitive and symptomatic predictors of functional disability in schizophrenia. *Schizophr Res*, 126(1-3), 257-264. doi:10.1016/j.schres.2010.08.007
- Sheffield, J. M., & Barch, D. M. (2016). Cognition and resting-state functional connectivity in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*, 61, 108-120. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.12.007
- Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D. R., & Dickinson, D. (2013). The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophr Res*, 150(1), 42-50. doi:10.1016/j.schres.2013.07.009
- Schobel, S. A., Chaudhury, N. H., Khan, U. A., Paniagua, B., Styner, M. A., Asllani, I., . . . Small, S. A. (2013). Imaging patients with psychosis and a mouse model establishes a spreading pattern of hippocampal dysfunction and implicates glutamate as a driver. *Neuron*, 78(1), 81-93. doi:10.1016/j.neuron.2013.02.011
- Schwarz, E., Tost, H., & Meyer-Lindenberg, A. (2016). Working memory genetics in schizophrenia and related disorders: An RDoC perspective. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 171B(1), 121-131. doi:10.1002/ajmg.b.32353
- Silver, H., & Bilker, W. B. (2015). Similar verbal memory impairments in schizophrenia and healthy aging. Implications for understanding of neural mechanisms. *Psychiatry Res*, 226(1), 277-283. doi:10.1016/j.psychres.2014.12.062
- Simon, A. E., Cattapan-Ludewig, K., Zmilacher, S., Arbach, D., Gruber, K., Dvorsky, D. N., . . . Umbricht, D. (2007). Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome. *Schizophr Bull*, 33(3), 761-771. doi:10.1093/schbul/sbm018
- Simons, J. S., & Spiers, H. J. (2003). Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nat Rev Neurosci*, 4(8), 637-648. doi:10.1038/nrn1178
- Singer, T., Critchley, H. D., & Preuschoff, K. (2009). A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends Cogn Sci*, 13(8), 334-340. doi:10.1016/j.tics.2009.05.001
- Spataro, P., Saravalli, D., Cestari, V., Costanzi, M., Sciarretta, A., & Rossi-Arnaud, C. (2016). Implicit memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Compr Psychiatry*, 69, 136-144. doi:10.1016/j.comppsy.2016.05.013
- Speechley, W. J., Whitman, J. C., & Woodward, T. S. (2010). The contribution of hypersalience to the "jumping to conclusions" bias associated with delusions in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*, 35(1), 7-17. doi:10.1503/jpn.090025

- Sridharan, D., Levitin, D. J., & Menon, V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*(34), 12569-12574. doi:10.1073/pnas.0800005105
- Sternberg, R. J. (2012). Intelligence. *Dialogues Clin Neurosci*, *14*(1), 19-27. doi:10.31887/DCNS.2012.14.1/rsternberg
- Swick, D., & Jovanovic, J. (2002). Anterior cingulate cortex and the Stroop task: neuropsychological evidence for topographic specificity. *Neuropsychologia*, *40*(8), 1240-1253. doi:10.1016/s0028-3932(01)00226-3
- Talreja, B. T., Shah, S., & Kataria, L. (2013). Cognitive function in schizophrenia and its association with socio-demographics factors. *Ind Psychiatry J*, *22*(1), 47-53. doi:10.4103/0972-6748.123619
- Tan, H. Y., Choo, W. C., Fones, C. S., & Chee, M. W. (2005). fMRI study of maintenance and manipulation processes within working memory in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *162*(10), 1849-1858. doi:10.1176/appi.ajp.162.10.1849
- Tarbox, S. I., & Pogue-Geile, M. F. (2011). A multivariate perspective on schizotypy and familial association with schizophrenia: a review. *Clin Psychol Rev*, *31*(7), 1169-1182. doi:10.1016/j.cpr.2011.07.002
- Thai, M. L., Andreassen, A. K., & Bliksted, V. (2019). A meta-analysis of executive dysfunction in patients with schizophrenia: Different degree of impairment in the ecological subdomains of the Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome. *Psychiatry Res*, *272*, 230-236. doi:10.1016/j.psychres.2018.12.088
- Thibaudeau, É., Achim, A. M., Parent, C., Turcotte, M., & Cellard, C. (2020). A meta-analysis of the associations between theory of mind and neurocognition in schizophrenia. *Schizophr Res*, *216*, 118-128. doi:10.1016/j.schres.2019.12.017
- Thompson, P. M., Vidal, C., Giedd, J. N., Gochman, P., Blumenthal, J., Nicolson, R., . . . Rapoport, J. L. (2001). Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *98*(20), 11650-11655. doi:10.1073/pnas.201243998
- Tikka, D. L., Singh, A. R., & Tikka, S. K. (2020). Social cognitive endophenotypes in schizophrenia: A study comparing first episode schizophrenia patients and, individuals at clinical- and familial-'at-risk' for psychosis. *Schizophr Res*, *215*, 157-166. doi:10.1016/j.schres.2019.10.053
- Tillman, C. (1951). *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias*. Eugen Bleuler; translated by Joseph Zinkin. New York: International Universities Press, 1950. 548 pp. \$7.50. *Science*, *113*(2935), 368-368. doi:10.1126/science.113.2935.368-a
- Torres, I. J., Flashman, L. A., O'Leary, D. S., & Andreasen, N. C. (2001). Effects of retroactive and proactive interference on word list recall in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc*, *7*(4), 481-490. doi:10.1017/s1355617701744049
- Toulopoulou, T., Picchioni, M., Rijdsdijk, F., Hua-Hall, M., Ettinger, U., Sham, P., & Murray, R. (2007). Substantial genetic overlap between neurocognition and schizophrenia: genetic modeling in twin samples. *Arch Gen Psychiatry*, *64*(12), 1348-1355. doi:10.1001/archpsyc.64.12.1348
- Townsend, J., Bookheimer, S. Y., Folland-Ross, L. C., Sugar, C. A., & Altshuler, L. L. (2010). fMRI abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task in manic, euthymic and depressed bipolar subjects. *Psychiatry Res*, *182*(1), 22-29. doi:10.1016/j.psychresns.2009.11.010
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol*, *53*, 1-25. doi:10.1146/annurev.psych.53.100901.135114
- Uren, J., Cotton, S. M., Killackey, E., Saling, M. M., & Allott, K. (2017). Cognitive clusters in first-episode psychosis: Overlap with healthy controls and relationship to concurrent and prospective symptoms and functioning. *Neuropsychology*, *31*(7), 787-797. doi:10.1037/neu0000367

- van der Leer, L., Hartig, B., Goldmanis, M., & McKay, R. (2015). Delusion proneness and 'jumping to conclusions': relative and absolute effects. *Psychol Med*, 45(6), 1253-1262. doi:10.1017/s0033291714002359
- van Neerven, T., Bos, D. J., & van Haren, N. E. (2021). Deficiencies in Theory of Mind in patients with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: A systematic review of secondary literature. *Neurosci Biobehav Rev*, 120, 249-261. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.11.011
- van Os, J., Pries, L. K., Delespaul, P., Kenis, G., Luykx, J. J., Lin, B. D., . . . Guloksuz, S. (2020). Replicated evidence that endophenotypic expression of schizophrenia polygenic risk is greater in healthy siblings of patients compared to controls, suggesting gene-environment interaction. The EUGEI study. *Psychol Med*, 50(11), 1884-1897. doi:10.1017/s003329171900196x
- van Os, J., Pries, L. K., Delespaul, P., Kenis, G., Luykx, J. J., Lin, B. D., . . . Guloksuz, S. (2019). Replicated evidence that endophenotypic expression of schizophrenia polygenic risk is greater in healthy siblings of patients compared to controls, suggesting gene-environment interaction. The EUGEI study. *Psychol Med*, 1-14. doi:10.1017/s003329171900196x
- Vandeveld, A., Leroux, E., Delcroix, N., & Dollfus, S. (2018). Fronto-subcortical functional connectivity in patients with schizophrenia and bipolar disorder during a verbal fluency task. *World J Biol Psychiatry*, 19(sup3), S124-s132. doi:10.1080/15622975.2017.1349339
- Večeřa, Z., Hanzlíková, P., Krejčí, T., Lipina, R. Kanta, M. (2016). Současné možnosti in vivo protonové (1H) MR Spektroskopie v diagnostice mozkového abscesu. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 3, 294-298.
- Victoria, G., Apiquian, R., Rosetti, M. F., & Ulloa, R. E. (2019). Cognitive impairment and its improvement after six months in adolescents with schizophrenia. *Schizophr Res Cogn*, 17, 100135. doi:10.1016/j.scog.2019.100135
- Vingerhoets, C., Bakker, G., Schranter, A., van der Pluijm, M., Bloemen, O. J. N., Reneman, L., . . . van Amelsvoort, T. (2019). Influence of muscarinic M1 receptor antagonism on brain choline levels and functional connectivity in medication-free subjects with psychosis: A placebo controlled, cross-over study. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 290, 5-13. doi:10.1016/j.pscychresns.2019.06.005
- Wahlin, A., MacDonald, S. W., deFrias, C. M., Nilsson, L. G., & Dixon, R. A. (2006). How do health and biological age influence chronological age and sex differences in cognitive aging: moderating, mediating, or both? *Psychol Aging*, 21(2), 318-332. doi:10.1037/0882-7974.21.2.318
- Walker, E. F., Trotman, H. D., Pearce, B. D., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cornblatt, B. A., . . . Woods, S. W. (2013). Cortisol levels and risk for psychosis: initial findings from the North American prodrome longitudinal study. *Biol Psychiatry*, 74(6), 410-417. doi:10.1016/j.biopsych.2013.02.016
- Wang, R. W. Y., Chang, W. L., Chuang, S. W., & Liu, I. N. (2019). Posterior cingulate cortex can be a regulatory modulator of the default mode network in task-negative state. *Sci Rep*, 9(1), 7565. doi:10.1038/s41598-019-43885-1
- Ward, G., & Morris, R. (2004). Introduction to the psychology of planning *The cognitive psychology of planning* (pp. 11-13): Psychology Press.
- Wechsler, D. (2010). *Wechslerova inteligenční škála pro dospělé, třetí revize*: Praha: Hogrefe-Testcentrum
- Weinberger, D. R., Berman, K. F., & Zec, R. F. (1986). Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry*, 43(2), 114-124. doi:10.1001/archpsyc.1986.01800020020004
- Wender, P. H. (1963). Dementia praecox: the development of the concept. *Am J Psychiatry*, 119, 1143-1151. doi:10.1176/ajp.119.12.1143
- Whitworth, A. B., Kemmler, G., Honeder, M., Kremser, C., Felber, S., Hausmann, A., . . . Fleischhacker, W. W. (2005). Longitudinal volumetric MRI study in first- and multiple-episode male

- schizophrenia patients. *Psychiatry Res*, 140(3), 225-237. doi:10.1016/j.psychres.2005.07.006
- Wojtalik, J. A., Eack, S. M., & Keshavan, M. S. (2013). Structural neurobiological correlates of Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test performance in early course schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 40, 207-212. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.09.013
- Wright, S. N., Hong, L. E., Winkler, A. M., Chiappelli, J., Nugent, K., Muellerklein, F., . . . Kochunov, P. (2015). Perfusion shift from white to gray matter may account for processing speed deficits in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*, 36(10), 3793-3804. doi:10.1002/hbm.22878
- Young, A., & Wimmer, R. D. (2017). Implications for the thalamic reticular nucleus in impaired attention and sleep in schizophrenia. *Schizophr Res*, 180, 44-47. doi:10.1016/j.schres.2016.07.011
- Zanello, A., Perrig, L., & Huguelet, P. (2006). Cognitive functions related to interpersonal problem-solving skills in schizophrenic patients compared with healthy subjects. *Psychiatry Res*, 142(1), 67-78. doi:10.1016/j.psychres.2003.07.009
- Zheutlin, A. B., Viehman, R. W., Fortgang, R., Borg, J., Smith, D. J., Suvisaari, J., . . . Cannon, T. D. (2016). Cognitive endophenotypes inform genome-wide expression profiling in schizophrenia. *Neuropsychology*, 30(1), 40-52. doi:10.1037/neu0000244
- Zhou, F. C., Zheng, W., Lu, L., Wang, Y. Y., Ng, C. H., Ungvari, G. S., . . . Xiang, Y. T. (2019). Prospective memory in schizophrenia: A meta-analysis of comparative studies. *Schizophr Res*, 212, 62-71. doi:10.1016/j.schres.2019.08.010
- Žakić Milas, D., & Milas, G. (2019). Working Memory in Patients with Schizophrenia and Bipolar Affective Disorder: Quantitative or Qualitative Differences? *Psychiatr Danub*, 31(1), 54-61. doi:10.24869/psyd.2019.54