

UNIVERZITA KARLOVA

Filozofická fakulta

Katedra psychologie

Diplomová práce



Bc. Veronika Chvostová

**Kognitivní fungování a kvalita života u osob se
substancemi indukovanou psychózou ve
srovnání s osobami se schizofrenií**

*Cognitive functioning and quality of life in persons with substance
induced psychosis compared to persons with schizophrenia*

Vedoucí diplomové práce: Mgr. Aneta Dorazilová, Ph.D.

Konzultant diplomové práce: doc. Mgr. Ondřej Bezdíček, Ph.D.

2023

Poděkování

Na tomto místě bych chtěla poděkovat zejména paní Mgr. Anetě Dorazilové, Ph.D. za dlouhodobě podporující přístup a cenné rady při vedení této práce. Dále děkuji panu doc. Mgr. Ondřeji Bezdíčkovi, Ph.D. za podnětné konzultace a společně s panem Mgr. Filipem Havlíkem za obětavou pomoc s použitím baterie MATRICS – MCCB a poskytnutí jejich dat. Také bych chtěla poděkovat paní Mgr. Ing. Ireně Semančíkové za její rady ohledně tématu a sběru dat a všem pracovníkům PN Bohnice, PN Kosmonosy a Magdalény, o.p.s., kteří tento sběr umožnili. Velký dík patří všem participantům, kteří byli ochotni sdílet své náročné životní zkušenosti a podstoupit psychologické vyšetření. V neposlední řadě děkuji mé rodině a všem blízkým osobám, které mi byly po celou dobu studia oporou.

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně, že jsem řádně citovala všechny použité prameny a literaturu a že práce nebyla využita v rámci jiného vysokoškolského studia či k získání jiného nebo stejného titulu.

V Praze dne 23. 6. 2023

.....

Bc. Veronika Chvostová

Abstrakt

Tato práce se věnuje kognitivnímu fungování a kvalitě života u osob se schizofrenií a se substancemi indukovanou psychózou (SIP), tzv. toxickou. Hlavním cílem práce bylo zjistit, zda se u osob se SIP vyskytuje kognitivní narušení a zda existují rozdíly v kognici mezi osobami se SIP a se schizofrenií. Dále bylo cílem zkoumat vliv proměnných spojených s užíváním psychoaktivních látek na kognici a zkoumat kvalitu života u osob se SIP. Vzorek sestával ze tří skupin osob: osoby se SIP (n = 21), se schizofrenií (n = 21) a zdravé osoby (n = 21), které k sobě byly párovány na základě demografických proměnných. Za pomoci baterie MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) byly měřeny kognitivní funkce u všech skupin a u skupiny osob se SIP byla za pomoci dotazníku Q-LES-Q-SF zjišťována subjektivně vnímaná kvalita života. Výsledky ukazují, že u osob se SIP je možné pozorovat nepatrný kognitivní deficit (-1SD) jen v doménách rychlosti zpracování a pracovní paměti; od zdravých osob se významně lišily pouze v doméně pracovní paměti. Oproti osobám se schizofrenií měla skupina se SIP kognitivní výkon významně lepší, konkrétně v doménách rychlosti zpracování, verbální i vizuální paměti a řešení problémů. Výsledky tedy naznačují, že kognitivní funkce u osob se SIP jsou významně ušetřeny v porovnání s osobami se schizofrenií a blíží se výkonu zdravých osob. Největší negativní vliv na kognici u osob se SIP měl počet prodělaných epizod SIP, naopak proměnné jako doba užívání či doba abstinence měly jen dílčí vliv. Kvalita života osob se schizofrenií a se SIP se nelišila, přičemž u osob se SIP měla zachovalost kognitivních funkcí na kvalitu života negativní dopad. Na závěr jsou tyto výsledky interpretovány a je navržen další směr výzkumu. Výsledky této práce jsou v našich podmínkách i díky velikosti vzorku jedinečným a důležitým přínosem k tématu kognice u SIP, který může napomoci k lepší diferenciaci diagnostice.

Klíčová slova: schizofrenie, substancemi indukovaná psychóza, kognitivní funkce, kvalita života, MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB)

Abstract

This thesis is devoted to cognitive functioning and quality of life in persons with schizophrenia and substance induced psychosis (SIP). The main aim of the thesis was to find out whether there is any cognitive impairment in persons with SIP and whether there are any differences in cognition between persons with SIP and schizophrenia. Further aims were to study substance use-related effects on cognition and to study the quality of life in persons with SIP. The sample consisted of three groups of participants: persons with SIP (n = 21), with schizophrenia (n = 21) and healthy persons (n = 21) which were matched by demographic variables. Cognitive functions of all the groups were assessed by the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) and the Q-LES-Q-SF questionnaire was used in persons with SIP to assess subjectively perceived quality of life. The results show that slight cognitive deficit (-1SD) can be observed in persons with SIP only in the domains of speed of processing and working memory; they differed significantly from healthy persons only in the working memory domain. Compared to persons with schizophrenia, the SIP group had significantly better cognitive performance, specifically in the domains of speed of processing, verbal and visual memory and problem solving. Therefore, the results indicate that cognitive functions in persons with SIP are significantly spared when compared to persons with schizophrenia and their performance is almost at the level of healthy persons. The number of SIP episodes had the strongest negative effect on cognition in SIP, whereas variables associated with substance use such as lifelong time of use or time of abstinence had only partial effect. The quality of life in persons with schizophrenia and SIP did not differ and in persons with SIP, better cognitive functions had a negative effect on quality of life. The results are interpreted at the end of the thesis and further directions of research are suggested. Results of this thesis are, also thanks to the sample size, a unique and important contribution to the topic of cognition in SIP in our environment which may help with better differential diagnostics.

Key words: schizophrenia, substance induced psychosis, cognitive functions, quality of life, MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB)

Obsah

Úvod.....	10
Teoretická část.....	11
1. Psychózy.....	11
1.1. Vývoj chápání a klasifikace psychóz.....	11
1.2. Dnešní klasifikace psychóz.....	13
1.2.1. Diagnostický a statistický manuál duševních onemocnění.....	13
1.2.2. Mezinárodní klasifikace nemocí.....	14
1.2.3. Od diagnostických kategorií ke spektru.....	14
1.3. Základní symptomy psychotických onemocnění.....	15
1.3.1. Pozitivní symptomy.....	15
1.3.2. Negativní symptomy.....	16
1.3.3. Dezorganizace.....	17
1.3.4. Afektivní symptomy.....	17
1.3.5. Kognitivní symptomy.....	18
2. Schizofrenie.....	19
2.1. Klasifikace a symptomy.....	19
2.1.1. Schizofrenie v DSM-V-TR.....	19
2.1.2. Schizofrenie v ICD-11.....	20
2.2. Etiologie schizofrenie.....	20
2.2.1. Genetické faktory.....	21
2.2.2. Neurovývojový model.....	21
2.2.3. Neurotransmitterové systémy.....	22
2.2.4. Environmentální faktory.....	23
2.3. Neurobiologické markery schizofrenie.....	25
2.4. Epidemiologie schizofrenie.....	27
2.5. Průběh onemocnění.....	28
2.5.1. Vysoké riziko rozvoje psychózy a prodromální fáze.....	28
2.5.2. První epizoda a akutní psychóza.....	28
2.5.3. Další epizody a vývoj onemocnění.....	29
2.6. Komorbidity schizofrenie a duální diagnóza.....	30
2.6.1. Komorbidity schizofrenie.....	30
2.6.2. Duální diagnózy.....	30
2.6.3. Látky užívané mezi osobami se schizofrenií.....	31
2.6.4. Etiologické modely duální diagnózy.....	31
3. Substancemi indukovaná psychóza.....	36
3.1. Klasifikace a symptomy.....	36

3.1.1.	Substancemi indukovaná psychóza v DSM-V-TR.....	36
3.1.2.	Substancemi indukovaná psychóza v ICD-11	38
3.1.3.	Charakteristické symptomy konkrétních SIP	38
3.2.	Neurobiologie vybraných substancemi indukovaných psychóz	39
3.2.1.	Metamfetaminem indukovaná psychóza (MP).....	39
3.2.2.	Konopím indukovaná psychóza (KONP).....	41
3.2.3.	Kokainem indukovaná psychóza (KOKP).....	42
3.2.4.	Alkoholem indukovaná psychóza (AP).....	43
3.3.	Neurobiologické markery	43
3.4.	Epidemiologie SIP	45
3.5.	Průběh onemocnění	46
4.	Kognitivní funkce a kvalita života u SIP a schizofrenie	49
4.1.	Kognitivní funkce u schizofrenie	49
4.1.1.	Profil kognitivního deficitu u schizofrenie.....	50
4.1.2.	Měření kognice u schizofrenie a MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB)	55
4.1.3.	Neurobiologický podklad	59
4.1.4.	Vývoj kognitivního deficitu u schizofrenie.....	60
4.1.5.	Dopad kognitivního deficitu u schizofrenie na kvalitu života.....	62
4.1.6.	Měření kvality života a dotazník Q-LES-Q-SF	64
4.2.	Kognitivní funkce u SIP	65
4.2.1.	Vliv užívání PL na kognici	66
4.2.2.	Profil kognitivních funkcí u SIP	67
4.2.3.	Neurobiologický podklad	69
4.2.4.	Vývoj kognitivních funkcí u SIP	71
4.2.5.	Dopad kognitivního deficitu u SIP na denní fungování a kvalitu života	72
	Empirická část.....	73
5.	Cíle výzkumu.....	73
5.1.	Výzkumné otázky	74
5.2.	Hypotézy	74
6.	Metody výzkumu.....	76
6.1.	Design výzkumu.....	76
6.2.	Výzkumný soubor a sběr dat.....	77
6.2.1.	Sběr dat.....	77
6.2.2.	Charakteristiky skupin	79
6.2.3.	Párování dat.....	81
6.3.	Měřicí nástroje.....	81
6.3.1.	Demografické údaje, údaje o užívání PL a průběhu SIP.....	81

6.3.2.	MATRICES Consensus Cognitive Battery – MCCB.....	82
6.3.3.	Dotazník Kvality prožívání radosti a spokojenosti ze života – Q-LES-Q-SF	84
6.4.	Statistická analýza.....	85
6.5.	Etické aspekty výzkumu.....	87
7.	Výsledky.....	88
7.1.	Popis souboru	88
7.2.	Srovnání skupin v kognitivních funkcích	90
7.2.1.	Deskriptivní statistika	90
7.2.2.	Statistické srovnání skupin	92
7.3.	Vliv dalších proměnných na kognitivní funkce u SIP	97
7.4.	Kvalita života osob se SIP	100
8.	Diskuze.....	102
8.1.	Kognitivní funkce skupin	102
8.1.1.	SCH versus SIP	102
8.1.2.	SIP versus ZO.....	104
8.1.3.	Vizuální kognice u SIP.....	105
8.2.	Vliv proměnných na kognici u SIP.....	106
8.2.1.	Délka užívání	106
8.2.2.	Doba abstinence	107
8.2.3.	Počet epizod SIP	107
8.2.4.	Doba odstupu od SIP	108
8.3.	Kvalita života osob se SIP	108
8.3.1.	Srovnání kvality života SCH a SIP	108
8.3.2.	Vliv kognice na kvalitu života u SIP	109
8.4.	Limity práce.....	110
8.5.	Budoucí směřování výzkumu.....	111
9.	Závěr.....	113
	Reference	114
	Seznam příloh	145
	Příloha A.....	146
	Příloha B.....	147
	Příloha C.....	150
	Příloha D.....	151
	Příloha E.....	153

Seznam zkratek dle abecedy

ANOVA – Analýza rozptylu (*Analysis Of Variance*)

APA – Americká psychiatrická společnost (*American Psychiatric Association*)

AP – Alkoholem indukovaná psychóza

DSM-V-TR – Diagnostický a statistický manuál duševních nemocí, revidovaná 5. edice (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, Text Revised*)

CI – Konfidenční interval (*Confidence Interval*)

ICD-11 – Mezinárodní klasifikace nemocí a souvisejících zdravotních problémů, 11. vydání (*International Classification of Diseases and Related Health Problems, 11th edition*)

KOKP – Kokainem indukovaná psychóza

KONP – Konopím indukovaná psychóza

M – Průměr (*Mean*)

MATRICES – Výzkum měření a léčby pro zlepšení kognice u schizofrenie (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*)

MCCB – Kognitivní baterie konsenzu MATRICS (*MATRICES Consensus Cognitive Battery*)

ME – Medián

MKN-10 – Mezinárodní klasifikace nemocí a souvisejících zdravotních problémů, 10. vydání

MP – Metamfetaminem indukovaná psychóza

PFC – Prefrontální kortex (*Prefrontal cortex*)

PL – Psychoaktivní látka

Q-LES-Q-SF – Dotazník Kvality prožívání radosti a spokojenosti ze života, krátká forma (*Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, Short Form*)

SCH – Schizofrenie

SD – Standardní odchylka (*Standard Deviation*)

SE – Standardní chyba (*Standard Error*)

SIP – Substancemi indukovaná psychóza (*Substance induced psychosis*)

WHO – Světová zdravotnická organizace (*World Health Organization*)

ZO – Zdravé osoby

Úvod

Tato práce se věnuje kognitivním funkcím a kvalitě života u dvou diagnostických jednotek, které řadíme mezi psychotická onemocnění, a to schizofrenii a substancemi indukované psychóze (SIP), známé také jako toxická psychóza.

Kognitivní funkce jsou v posledních dekádách u psychotických onemocnění intenzivně zkoumány, neboť představují jednu z ústředních skupin psychotických symptomů, které mají velký přesah do každodenního fungování a schopnosti žít naplněný život. U schizofrenie jsou popsány deficity v mnoha doménách kognice, jako např. schopnosti rychle zpracovávat informace, verbální i vizuální paměti či v sociální kognici, avšak kognice u SIP je prozkoumána o mnoho méně. Toto psychotické onemocnění je specifické tím, že je vyvoláno užíváním psychoaktivních látek a je obvykle krátkodobé a přechodné. Klinický obraz užívání psychoaktivních látek společně s psychotickými symptomy se ale mnohdy objevuje i u schizofrenie, neboť v této populaci je vysoká prevalence užívání substancí, často až tzv. duální diagnózy, tedy souběhu syndromu závislosti a schizofrenie. Z tohoto důvodu je velmi důležité rozlišit mezi těmito dvěma diagnózami, neboť mezitímco SIP je přechodná, schizofrenie je vážné onemocnění na celý život, často s tíživou prognózou.

V českém prostředí zatím neexistuje studie, která by se komplexně věnovala srovnání kognice u SIP a schizofrenie. Takovéto poznatky by mohly napomáhat při diferenciální diagnostice, stanovování prognózy či terapeutického plánu. Mohly by také přispět porozumění podstatě kognitivního narušení u psychotických onemocnění, neboť z důvodu odlišné etiologie těchto dvou diagnóz je možné se domnívat, že i neurokognitivní funkce, které odráží struktury a funkce mozku, se budou lišit. A jelikož u schizofrenie je prokázán vliv kognitivního narušení na kvalitu života, která je jedním z hlavních měřítek efektivní léčby, jeví se jako přínosné prozkoumat tento vztah i u SIP.

V teoretické části této práce budou představeny tyto dvě psychotická onemocnění a dosavadní poznatky o jejich etiologii, projevech, průběhu a kognitivních symptomech. V praktické části poté bude představen design výzkumu kognice a kvality života u těchto dvou skupin osob provedený v rámci této práce a jeho výsledky. Na závěr budou výsledky interpretovány, zasazeny do aktuálního vědění a budou nastíněny další možnosti výzkumu.

Teoretická část

1. Psychózy

1.1. Vývoj chápání a klasifikace psychóz

Slovo psychóza pochází ze spojení řeckých slov *psyché*, tedy duše či mysl, a přípony *-osis*, která označuje v lékařství abnormální stav, nemoc. Zavedení termínu se připisuje německému lékaři Karlu Friedrichu Canstattovi, někdy také rakouskému lékaři Ernstu von Feuchterslebenovi, kteří se věnovali studiu etiologie a projevů psychóz a jejich klasifikaci; avšak až klasifikace německého psychiatra Emila Kraepelina, jednoho ze zakladatelů moderní vědecké psychiatrie, se uchytila (Beer, 1996). Kraepelin (Kraepelin & Lange, 1927, cit. dle Bentall, 2003) zavedl termín *Demetia praecox* (předčasná demence), kterým označoval organickou psychózu počínající v mládí, charakterizovanou absencí či nepřiléhavostí emocí, stereotypními pohyby či halucinacemi. Od ní odlišoval *manicko-depresivní psychózu*, charakterizovanou cyklickým střídáním poruch nálady s normálním fungováním, která podle něj byla „jen“ funkčního a konstitučního charakteru. Švýcarský psychiatr Eugen Bleuler později upravil termín „předčasné demence“, neboť se podle něj nemoc mohla objevovat i později v životě a nevedla vždy k extrémní deterioraci. Navrhl termín *schizofrenie* (z řeckého *schizein*, rozštěpit, a *frén*, mysl), označující rozštěp psychických funkcí (osobnosti, myšlení, paměti, vnímání). Nemoc charakterizoval tzv. čtyřmi „a“: asociace (narušené), ambivalence (emočních odpovědí), afektivita (otupělá) a autismus (ztráta kontaktu s realitou) (Bleuler, 1911, cit. dle Ashok et al., 2012).

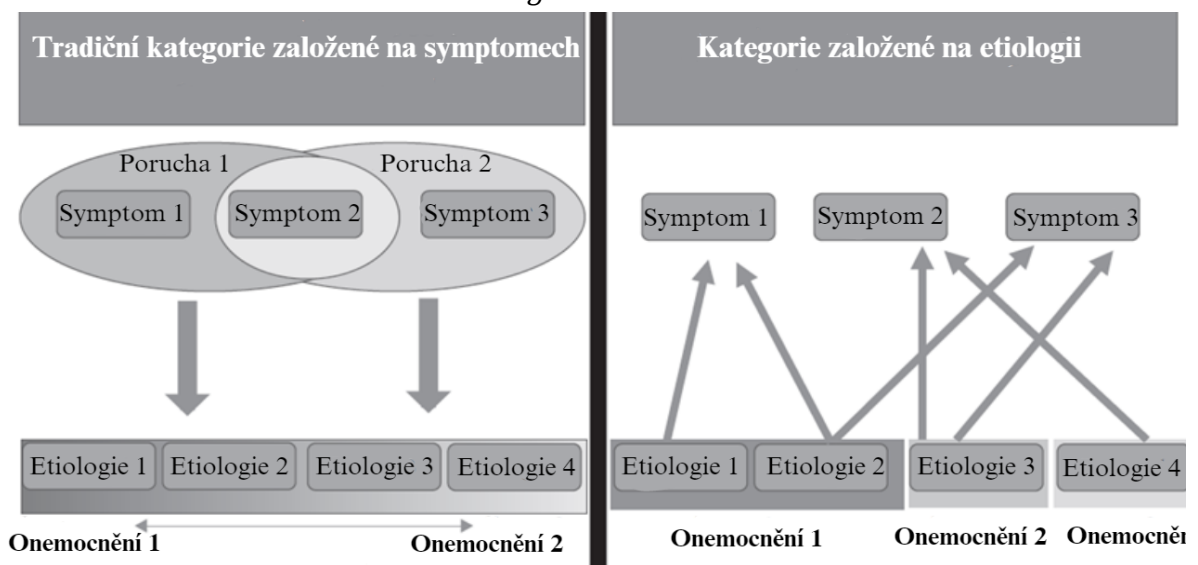
K výzkumu psychóz přispěli i psychiatři tzv. heidelberské školy. Karl Jaspers (1946) chápal psychózy jako nevy léčitelný somatický *proces*, který zasahuje osobnost celistvě, znemožňuje náhled a také *pochopení* jeho fenomenologie, kterou lze pouze přírodovědně kauzálně *vysvětlit*. Oproti tomu neurózy byly dle něj psychologickým *vývojem*, u kterého je náhled alespoň částečně zachován a který lze na základě empatického naslouchání biografickým údajům pacienta *pochopit*. Jeho myšlenky dále rozpracoval Kurt Schneider (1959/2007) ve své klasifikaci duševních nemocí, kde pouze psychózy byly „nemocemi“, kdežto neurózy či psychopatie byly abnormalitami, ale „v zásadě variacemi normálního“ (s. 11). Schneider rozlišoval symptomy prvního stupně, tedy nejdůležitější v diagnostice psychóz (např. sluchové halucinace či ovlivňování a vysílání myšlenek) a symptomy druhého stupně, (např. poruchy afektu).

Nomenklaturu sjednotila až Americká psychiatrická společnost (APA; 1952) první edicí Diagnostického a statistického manuálu duševních onemocnění (DSM-I), na jejímž znění se shodli členové asociace hlasováním. V ní se upustilo se od klasifikování na základě etiologie onemocnění, která způsobovala neshody, a následovaly se operacionální definice klinických příznaků vycházející ze standardizovaných výzkumných kritérií (Soares-Weiser et al., 2015). Tento přístup následovala i Světová zdravotnická organizace (WHO) v roce 1969 v osmém vydání Mezinárodní klasifikace nemocí (WHO, 1969, cit. dle Bentall, 2003) a obě klasifikace tímto způsobem definují psychózy dodnes.

Právě tento „zlatý standard“ stanovování diagnostických kategorií na základě shlukování symptomů a dalších klinických ukazatelů bez žádných externích ukazatelů, biomarkerů, či genetických dat však může podle Keshavan et al. (2021) vést k dosavadní nízké reliabilitě diagnóz. Autoři proto navrhují do budoucna tzv. „reverzní nosologii“ (Obrázek 1), ve které by diagnostické kategorie měly vycházet nikoliv z pozorovatelných symptomů, nýbrž z biologické etiologie (tedy např. z analýz celogenomových asociačních studií, molekulárních markerů buněčné signalizace či z neurozobrazovacích nálezů). Prostředkem takového přístupu by mohl být koncept tzv. endofenotypů, což jsou kvantitativní biologické fenomény, které propojují genetické příčiny onemocnění a klinické fenotypy (Wong et al., 2011). Příklady endofenotypů jsou objem mozkových komor či šedé hmoty, kognitivní deficity, či elektrofyziologické hodnoty. Endofenotypy jsou měřitelné, dědičné, nezávislé na fázi onemocnění, přítomné u zdravých příbuzných a tvoří shluky s podobnými onemocněními v rodinách (Ivleva et al., 2010).

Obrázek 1

Srovnání tradiční a tzv. reverzní nosologie



Pozn. Převzato a přeloženo z Keshavan et al. (2021).

1.2. Dnešní klasifikace psychóz

1.2.1. Diagnostický a statistický manuál duševních onemocnění

V aktuálním vydání Diagnostického a statistického manuálu duševních nemocí, revidovaná 5. edice (DSM-V-TR; APA, 2022) se psychotickým onemocněním věnuje kapitola „Schizofrenní spektrum a další psychotické poruchy“. Tyto poruchy zahrnují schizofrenii, schizotypální poruchu osobnosti (ačkoliv patří mezi poruchy osobnosti, je považována taktéž za poruchu schizofrenního spektra), poruchu s bludy, krátkou psychotickou poruchu, schizofreniformní poruchu, schizoafektivní poruchu, substancemi/medikací navozenou psychotickou poruchu, psychotickou poruchu způsobenou jiným zdravotním stavem, katatonii, a nakonec tzv. jiné specifikované či nespecifikované poruchy schizofrenního spektra a psychotické poruchy. Tyto poruchy pojí výskyt jednoho či více psychotických symptomů, které lze skupit do pěti hlavních domén: bludy, halucinace, dezorganizované myšlení, silně dezorganizované či abnormální motorické chování a negativní symptomy. O symptomech bude pojednáno později.

Psychotické symptomy se ale mohou objevovat i u jiných poruch. U afektivních poruch se mohou objevovat psychotické příznaky (např. u deprese sebeobviňující bludy nebo halucinace). Také u neurodegenerativních poruch a neurologických poruch, jako např. u Alzheimerovy nemoci či frontotemporální degenerace, se mohou objevovat halucinace či bludy. Zde manuál doporučuje přidělit tzv. „*specifier*“, tedy upřesnění o výskytu psychotických znaků. Podobně jako psychózy se projevují disociativní poruchy, charakterizované narušením či diskontinuitou v integraci psychických funkcí, které se často objevují jako následky traumatických zkušeností. Před stanovením diagnózy z okruhu psychóz by proto dle APA (2022) měla proběhnout důkladná diferenciativní diagnostická úvaha, a také by se neměly opomíjet kulturní aspekty, jako např. jazyková specifika či kulturně podmíněný nepatologický výskyt zdánlivě psychotických symptomů.

V budoucnosti by do klasifikace mohla přibýt i momentálně zkoumaná kategorie „*attenuated psychotic syndrome*“, neboli tlumený psychotický syndrom. Ten je charakterizovaný symptomy podobnými psychózám, avšak pod prahem závažnosti či délky trvání dostačujícím k jejich diagnóze. Syndrom může být přechodný, může být při něm zachován náhled, avšak je při něm zhoršeno každodenní fungování, a je proto samostatně klinicky významný (APA, 2022). Jeho zavedení do klinické praxe by mohlo vést k včasnému zachycení psychotických onemocnění a k jejich efektivnější léčbě (Keshavan et al., 2021).

1.2.2. Mezinárodní klasifikace nemocí

Aktuální Mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů, 11. edice (ICD-11; WHO, 2019) se psychózám věnuje zejména v kapitole „Schizofrenie či jiné primární psychotické poruchy“. Tyto poruchy jsou definovány právě psychotickými symptomy, které se zde dělí na pozitivní, negativní, depresivní, manické, psychomotorické a kognitivní. Mezi poruchy této skupiny patří schizofrenie, schizoafektivní porucha, schizotypální porucha, akutní a přechodná psychotická porucha, porucha s bludy a další specifické poruchy schizofrenní či primárně psychotické.

Samostatně jsou klasifikovány potom psychotické poruchy navozené psychoaktivními látkami, které jsou řazeny mezi poruchy způsobené užíváním psychoaktivních látek, a sekundární psychotický syndrom, který je přímým patofyziologickým následkem zdravotního stavu, který není klasifikován pod poruchy duševní a poruchy chování. Psychotické symptomy se v klasifikaci objevují i u poruch nálady, u poruch způsobených užíváním psychoaktivních látek, u neurodegenerativních poruch či v období těhotenství a šestinedělí. U těchto poruch figurují psychotické symptomy pouze jako specifikátory klinického obrazu. Zvláštní kategorie je vyčleněna pro katatonii, která byla v předchozím vydání klasifikace (ICD-10; WHO, 2016) vedena jako podtyp schizofrenie či specifikátor poruch nálady a dalších diagnóz. I zde autoři upozorňují na kulturní a jazykový kontext, který nelze při diagnostice opomíjet.

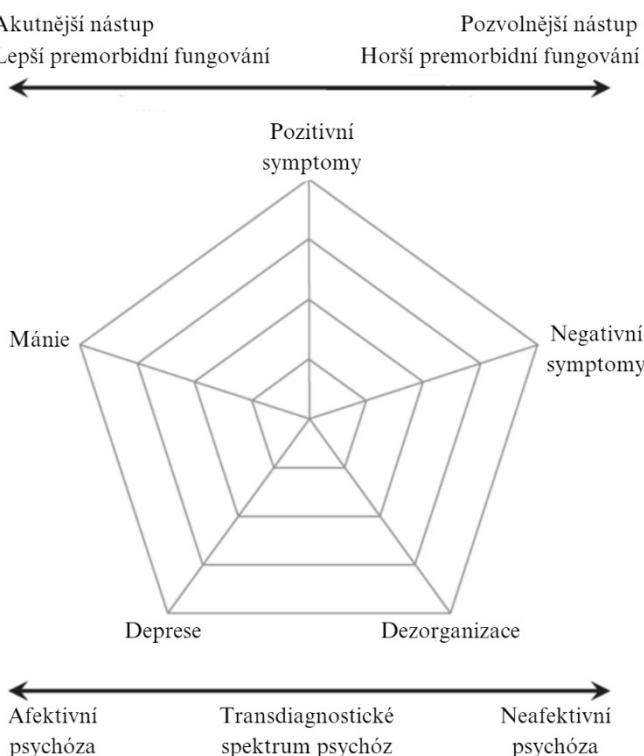
1.2.3. Od diagnostických kategorií ke spektru

Jak již bylo zmíněno výše, klasifikace psychotických onemocnění do kategorií na základě shluků symptomů (jak činí dnešní klasifikace) se netěší vždy uspokojivé validitě a reliabilitě diagnóz, či schopnosti predikovat průběh nebo zvolit účinnou léčbu. Možnou odpovědí na tento problém je přechod na model transdiagnostického multidimenzionálního spektra (Obrázek 2). Tento přístup staví na důkazech vzešlých z experimentálních, psychopatologických, neurobiologických či genetických studií, které naznačují, že mezi dnešními diagnostickými kategoriemi existují mnohé překryvy v symptomech, průbězích, účinných léčbách či biomarkerech; a také naopak, že pacienti se stejnou diagnózou se mohou v mnoha těchto aspektech lišit (Altınbaş et al., 2021). Dle psychometrických studií je takové transdiagnostické spektrum vystavěno z hlavních symptomů, tj. pozitivních, negativních, dezorganizace, manie a deprese (Potuzak et al., 2012), a na opačných protipólech kontinua těchto symptomů jsou umístěny psychózy afektivní (bipolární porucha) a neafektivní (schizofrenie) (Mancuso et al., 2015). Takový

model „dimenzionální diagnózy“ ukazuje v porovnání s „kategorickou diagnózou“ větší stabilitu faktorové struktury v longitudinálních datech (Russo et al., 2014), přesněji mapuje individuální psychopatologii, zachycuje změny v čase, lépe predikuje průběh, premorbidní charakteristiky a další proměnné (Obrázek 2; Altınbaş et al., 2021).

Obrázek 2

Transdiagnostické multidimenzionální spektrum



Pozn. Převzato z Altınbaş et al. (2021).

1.3. Základní symptomy psychotických onemocnění

Přes pokročilé vhledy do etiopatologie a patofyziologie psychotických poruch jsou dnes psychózy stále konceptualizované jako syndromy sestávající ze souboru klinických projevů. Podle metaanalýzy Potuzaka et al. (2012) vedou faktorové analýzy symptomů psychóz nejčastěji ke čtyř nebo pětifaktorovému modelu sestávajícímu většinou z faktorů pozitivních symptomů, negativních symptomů, dezorganizace a afektivních symptomů, s čímž jsou prakticky v souladu i APA (2022) a WHO (2019) (viz výše).

1.3.1. Pozitivní symptomy

Pozitivní symptomy sestávají zejména z bludů a halucinací. **Bludy** jsou dle APA (2022) pevná přesvědčení, která jsou nevyvratitelná navzdory přítomnosti důkazů o jejich nesprávnosti. Shlukují se obvykle okolo určitých témat. Nejčastější je prevalence bludů persekčních („bude mi nějak ublíženo“), dále referenčních („gesta, komentáře jsou

mířena speciálně na mě“), grandiózních („mám velkou sílu, zvláštní schopnostmi, slávu“), či bludů o různé manipulaci myšlenek. Vyskytují se také bludy religiózní, erotomanické, mikromanické, somatické, či emulační. Zejména u bludů tzv. nebizarních, které nejsou zcela nemožné v naší realitě (např. sledování) je potřeba vyloučit reálné opodstatnění. Ke zkoumání vzniku bludů dnes vykrytalizovaly dle Picardi et al. (2018) dva hlavní přístupy: neurokognitivní přístup je zkoumá jako samostatné fenomény nezávislé na diagnózách, vznikající z konkrétních kognitivních mechanismů a neurobiologických okruhů; klasický psychopatologický přístup je poté zkoumá v rámci celé osobnosti a diagnostické jednotky.

Halucinace definuje APA (2022) jako zkušenosti podobné percepci, které se však vyskytují bez vnějšího stimulu. Jsou živé a jasné, mají stejný dopad a sílu, jako normální percepcie, a jsou mimo volní kontrolu. Mohou se objevit v jakékoliv smyslové modalitě, avšak sluchové jsou u psychóz zcela nejčastější. Fenomenologicky mohou být velmi heterogenní, od simplexních (rány, smích, jiskry) po komplexní (konverzace, vícero smyslů); u auditivních může jedinec slyšet hudbu či různé komentáře, u optických zase může vidět mimo zorné pole či vnímat předměty jako menší či větší, u olfaktorických může cítit plyn či hnilobu apod. (Svoboda & Češková, 2012).

Dle Pienkos et al. (2019) i u halucinací v poslední době převažuje snaha zkoumat je jakožto samostatné fenomény nezávislé na diagnostických jednotkách. Za halucinacemi by mohly stát konkrétní kognitivní zkreslení, jako např. pozměněné prožívání vlastních myšlenek, vzpomínek či pozornosti, nebo anomálie v perceptuální organizaci, tedy např. vnímání gestaltu, figury a pozadí či narušená stabilita objektu.

1.3.2. Negativní symptomy

Mezi negativní symptomy patří dle APA (2022) oslabená exprese emocí a abulie, tedy snížená míra motivace. Neschopnost projevit emoce lze pozorovat ve tváři, očním kontaktu, intonaci řeči či gestech. Snížená motivace k iniciaci účelných aktivit se může projevovat jako dlouhé posedávání na místě či malý zájem o práci či sociální aktivity. Dalšími sem řadíme alogii (sníženou kvantitu řeči), anhedonii (sníženou schopnost prožít příjemné emoce) a asociálnost (sníženou motivace pro socializaci). Dle Mardera a Galderisiho (2017) za mnohými negativními symptomy stojí deficity v kognitivních funkcích, abnormality v rozeznávání emocí či nonverbálních sociálních vodítek, narušení systému odměny a motivace.

„Zlatým standardem“ k měření pozitivních a negativních symptomů se je škála PANSS (Positive and Negative Syndrom Scale) (Kay et al., 1987). V rámci asi

45minutového klinického rozhovoru a také informací od osob blízkých či pečujících je osoba ohodnocena ve 30 symptomech na mírou závažnosti symptomu od 1 do 7. Škála sestává ze 4 podškál: pozitivní (7 položek) zjišťuje např. symptomy jako bludy, konceptuální dezorganizace či halucinatorní chování; negativní (7 položek) měří např. otupený afekt, emoční stažení, či pasivní/apatické sociální stažení; škála obecné psychopatologie (16 položek) potom např. somatické obavy, úzkosti či pocit viny; nakonec je počítán kompozitní skór. Tato škála má ale i některé nevýhody: má malou senzitivitu a specifitu v predikci kognitivního fungování, nezaměřuje se na afektivní symptomy či extrapyramidové vedlejší účinky (Kumari et al., 2017).

1.3.3. Dezorganizace

APA (2022) dělí dezorganizaci na dezorganizované myšlení a dezorganizované chování. **Dezorganizované myšlení** neboli porucha formálního myšlení se podle autorů projevuje typicky v řečovém projevu jedinců. Již Eugen Bleuler považoval tzv. „rozvolňování asociací“ za základní specifický symptom schizofrenie (cit. dle Roche et al., 2015). Andreasen (1986) definovala několik typů řečových projevů poruchy formálního myšlení, jako např. chudost projevu či obsahu, vykojení (myšlenky se odchyľují od původního tématu), tangencialita (odpovědi se jen zdaleka dotýkají tématu či jsou zcela irelevantní) a mnoho dalších. Podle Wensinga et al. (2017) je porucha formálního myšlení spojována nejčastěji s deficitem ve vyšším stupni kognice, jako např. s exekutivními funkcemi nebo s deficitem v jazyku a řeči.

Dezorganizované chování či abnormální motorické chování se podle APA (2022) může projevovat různými způsoby, od dětinského „pošetilého“ chování až po nepředvídatelnou agitovanost. Do této kategorie je v manuálu DSM-V řazeno i katatonické chování, tedy snížená reaktivita na prostředí, která se může projevovat jako negativismus (rezistence vůči pokynům), či mutismus a stupor (absence verbálních a motorických odpovědí). Může zahrnovat ale i bezúčelné nadměrné pohyby, stereotypní pohyby, upřené pohledy či grimasy. Protože jsou dle Walthera a Mittala (2017) motorické abnormality přítomny i u tzv. farmakonaivních pacientů nebo osob v klinickém a genetickém riziku, mohlo jejich studium nabídnout jedinečný pohled do jejich patofyziologie, vést screening psychóz či stanovovat jejich prognózu.

1.3.4. Afektivní symptomy

Studie, které zkoumají dimenze či latentní faktory psychotických symptomů, dochází často také k dimenzi afektivní, která je většinou dále diferenciována na depresivní

a manickou dimenzi (Potuzak et al. 2012). Taktéž Shafer a Dazzi (2019) došli v metanalýze faktorových analýz Škály pozitivních a negativních syndromů (PANSS) k faktoru afektu, který je sycen položkami týkajícími se deprese, úzkosti, pocitů viny, napětí či somatických obav. APA (2022) uvádí, že poruchy nálady mají pro psychózy prognostickou hodnotu a mohou vést směr léčby a neměly by se proto opomíjet. Dle Morrissette a Stahla (2011) trpí až 80 % osob se schizofrenií depresivními symptomy a 20 % z nich má manické projevy. Tyto symptomy mají dle autorů závažný vliv na kvalitu života pacientů, zvyšují riziko relapsu a hospitalizace a jsou také výrazným rizikem pro suicidalitu. Relevanci afektivních symptomů dokládají i výše zmíněné neurobiologické a genetické poznatky, dle kterých leží psychózy na jednom transdiagnostickém kontinuu s afektivními poruchami.

1.3.5. Kognitivní symptomy

Kognitivní symptomy tvoří samostatnou oblast symptomů psychóz, která vážně ovlivňuje kvalitu života osob, a proto je na ni potřeba cílit léčbu (Bagney et al., 2015). APA (2022) abnormality v kognitivních funkcích stále ještě neřadí k primárním symptomům psychóz, avšak doporučuje kognici klinicky zhodnocovat pro její důležitost a směrodatnost při stanovování diagnózy a terapeutického plánu a také její vliv každodenní fungování a kvalitu života. WHO (2019) v aktuální klasifikaci ICD-11 již řadí kognitivní symptomy mezi šest základních domén psychotických symptomů a posouzení této domény považuje za důležité a mělo by ideálně probíhat s pomocí lokálně validovaných standardizovaných neuropsychologických testů.

Srovnání kognice u dvou konkrétních psychóz, schizofrenie a substancemi indukované psychózy, je hlavním tématem této práce. Proto bude o kognitivních funkcích pojednáno podrobněji v následujících kapitolách, a to již specificky s ohledem na tyto dvě diagnostické jednotky, které bych nejprve ráda podrobněji představila.

2. Schizofrenie

První ze dvou psychóz, které budou v této práci srovnávány, je schizofrenie. Schizofrenie je vážnou diagnózou, je pro jedince často zúzkostňující a zatěžující zkušeností, kterou doprovází narušení fungování v mnoha oblastech života. Na následujících stranách budou představeny její klasifikace a nejčastější projevy, dále některé poznatky o její etiologii a neurobiologických ukazatelích, tzv. biomarkerech, a nakonec popis epidemiologie, vývoje a průběhu tohoto onemocnění v životě jedince.

2.1. Klasifikace a symptomy

2.1.1. Schizofrenie v DSM-V-TR

Schizofrenie je řazena v Diagnostickém a statistickém manuálu duševních nemocí, revidované 5. edici (DSM-V-TR; American Psychiatric Association (APA), 2022), mezi poruchy „Schizofrenního spektra a další psychotické poruchy“. Dle autorů je schizofrenie heterogenním klinickým syndromem, pro jehož diagnostikování je zapotřebí rozpoznat konstelaci různých kognitivních, behaviorálních a emočních poruch.

Pro stanovení diagnózy schizofrenie musí být po dobu 1 měsíce přítomny alespoň dva symptomy z tzv. **kritéria A**, mezi něž patří bludy, halucinace, dezorganizovaná řeč, silně dezorganizované chování či katatonie a negativní symptomy, přičemž alespoň jeden z nich musí být bludy, halucinace, či dezorganizovaná řeč. Dle **kritéria B** musí být přítomno také narušení v některé z hlavních oblastí fungování jedince, jako např. práce či vztahy. **Kritérium C** poté požaduje, aby některé narušení trvalo po dobu 6 měsíců, z nichž alespoň 1 měsíc musí být přítomny symptomy kritéria A. Do zbylého času je možno zahrnout prodromální či reziduální symptomy. **Kritérium D** je věnováno vyloučení schizoafektivní, depresivní či bipolární poruchy, neboť pro ně charakteristické afektivní symptomy nejsou přítomny vůbec nebo jen menšinově. **Kritérium E** vylučuje možnost vzniku poruchy na základě fyziologických efektů zneužívaných psychoaktivních látek, medikace, či jiné zdravotní komplikace. **Kritérium F** poté stanovuje podmínky diagnostikování schizofrenie u osob s historií poruch autistického spektra.

Manuál dále umožňuje po 1 roce onemocnění specifikovat, zda se jedná o první či opakované epizody, zda je onemocnění akutní či v remisi, jaká je momentální závažnost (na základě kvantitativního ohodnocení primárních symptomů), či zda je přítomna katatonie. Mezi přidružené charakteristiky schizofrenie patří dále afektivní poruchy (deprese, úzkost). Objevuje se také narušený cirkadiánní rytmus, změna apetitu, somatické objevy, někdy depersonalizace či derealizace. Kognitivní deficity jsou dle

autorů časté (zejména v oblasti deklarativní a pracovní paměti, řečových funkcí, exekutivních funkcí, rychlosti zpracování, schopnosti inhibice, pozornosti, nebo sociální kognice), silně ovlivňují funkční schopnosti jedince a také často přetrvávají i v remisi primárních symptomů. Mezi další projevy patří anosognosie (absence náhledu na nemoc), která má negativní vliv na přiléhavost k léčbě, či agresivita, která se může objevovat zejména v kombinaci s užíváním návykových látek či u jedinců s historií násilných činů, avšak takových jedinců je menšina.

2.1.2. Schizofrenie v ICD-11

Schizofrenie je v nejnovější Mezinárodní klasifikaci nemocí (ICD-11; World Health Organization (WHO), 2019) řazena do okruhu Schizofrenie a dalších primárních psychotických poruch. Je charakterizována narušením v několika duševních modalitách, jako v myšlení, vnímání, zkušenosti sama sebe, kognici, vůli, afektu, chování či v psychomotorické oblasti.

Schizofrenie se projevuje typicky v období adolescence a mladé dospělosti. Mezi základní symptomy patří a) přetrvávající bludy, b) přetrvávající halucinace, c) dezorganizované myšlení, d) pocity ovlivnění, pasivity či kontroly, e) negativní symptomy, f) výrazně dezorganizované chování, g) psychomotorické narušení, např. katatonie. Pro stanovení diagnózy musí být po dobu alespoň jednoho měsíce přítomny alespoň dva z výše uvedených symptomů a alespoň jeden z nich musí být z kategorie a)-d). Symptomy nesmí být projevem jiného zdravotního stavu či následkem užívání psychoaktivních látek či medikace.

Klasifikace umožňuje také rozlišit průběh či stav onemocnění (první epizoda, několikanásobné epizody, kontinuální průběh, či další specifikované či nspecifikované epizody; stav akutně symptomatický, v plné či částečné remisi). Nástup onemocnění může být rychlý, kdy se změny projeví v průběhu několika dnů, nebo velmi pozvolný, přes prodromální stadium, které je charakteristické zejména negativními symptomy, např. sociální stažeností, úzkostí, oploštělým afektem.

2.2. Etiologie schizofrenie

Etiologie schizofrenie je dosud pochopena jen z části. Příčiny jejího vzniku jsou multifaktoriální: roli hraje genetika, environmentální faktory, poruchy neuronálního vývoje mozku či nerovnováha v neurotransmitterových systémech (Tandon et al. 2008). Všechny tyto faktory se mohou navzájem ovlivňovat a žádný nelze plně oddělit. Na následujících stranách budou tyto hlavní faktory nastíněny.

2.2.1. Genetické faktory

Silnou genetickou komponentu rozvoje schizofrenie dokazuje výzkum zabývající se rodinami, dvojčaty i adoptivními rodinami (Tiwari et al. 2010). Dle metaanalýzy Sullivana et al. (2003) je dědičnost schizofrenie 81 %, dle studie švédských rodin Lichtensteina et al. (2009) ze 64 %. Pravděpodobnost, že schizofrenií budou trpět obě z monozygotických dvojčat (která sdílí 100 % genů), je dle Sullivana et al. (2003) 3x větší, než že onemocní obě dizygotická dvojčata (která sdílí 50 % genů). Schizofrenie se objevuje častěji i u potomků rodičů se schizofrenií, kteří vyrůstali v adoptivních domovech (Ingraham & Ketty, 2002).

V dnešním výzkumu dědičnosti se uplatňují genetické vazebné studie, které hledají chromozomální abnormality společné pro příbuzné trpících schizofrenií, dle nichž oblasti potenciálně spojené se schizofrenií leží na chromosomových ramenech 5q, 6p, 8p, 10p, 13q, 22q, avšak validita těchto studií je nejistá (Birnbaum & Weinberger, 2017). Genomové asociační studie odhalují více lokalizované genetické variace predisponující ke schizofrenii a nachází, že významné jsou zde zejména různé běžné i vzácné jednonukleotidové polymorfismy (změny v jediném nukleotidu) nebo variace počtu kopií (změny v počtu opakování úseků genomu) (Harrison, 2014). Další metodologie využívané při výzkumu genetické neuropatologie jsou např. *post mortem* srovnání diferenciální genové exprese mezi osobami se schizofrenií a zdravými jedinci, které opakovaně poukazují zejména na geny DRD2 (pro dopaminový receptor D2, který je u schizofrenie četnější ve striatu) a GAD1 (pro glutamát dekarboxylázu 1, která hraje roli v syntéze GABA, která je u schizofrenie snížena v prefrontálním kortexu (PFC)) (Allen et al., 2021). Roli hrají také epigenetické procesy, zejména pozměněná DNA metylace (Pishva & Rutten, 2021). Pro výzkum jsou důležité již výše zmíněné endofenotypy, jejichž mohou být např. narušená prostorová paměť či rozpoznání emocí, které se zdají být ovlivněny genem GRIK3 a které v konečném důsledku přispívají ke klinickému obrazu (Braff, 2021). Nakonec zajímavým výsledkem genetického výzkumu je opakovaný nález značného překryvu genetických predispozic pro schizofrenii a bipolární afektivní poruchu, jež je dalším z důkazů o jejich společné podstatě (Tiwari et al., 2010).

2.2.2. Neurovývojový model

Na schizofrenii lze nahlížet jako na geneticky mediovanou neurovývojovou poruchu, k jejímuž projevu vede abnormální neurovývojový proces, který začíná o mnoho dříve, než se objeví první příznaky (Rapoport & Gogtay, 2011). Neurovývojové

abnormality vznikající již v prenatálním či brzkém postnatálním období mohou zůstat dlouhou dobu skryté, nebo dobře kompenzované (narozdíl od jiných „dětských“ neurovývojových poruch, např. autismu), a manifestují se vlivem běžné maturace a vlivu prostředí až v adolescenci či mladé dospělosti, kdy se na základě ranných struktur tvoří struktury nové, např. okruhy PFC (Birnbaum & Weinberger, 2017).

Mezi okolnosti vzniku této teorie patří nepřesvědčující nálezy o „klasickém“ neurodegenerativním procesu: studie, které dokazovaly progresivní změny např. u mozkových komor či šedé a bílé hmoty měly podle Andreasen (2010) značné metodologické limity. Další okolností jsou výsledky epidemiologických studií, dle kterých se u jedinců se schizofrenií vyskytují vývojové abnormality již v dětském věku (Dickson et al., 2011). Mezi ně patří např. opožděná chůze či řeč, kognitivní deficity ve verbální či vizuální doméně, rychlosti zpracování či pracovní paměti, či premorbidní nižší IQ, a to průměrně o 0,5 standardní odchylky (Birnbaum & Weinberger, 2017).

Neurovizuální metody také přinášejí důkazy podporující tento model. Greenstein et al. (2006) našli v longitudinální studii dětí se schizofrenií později v období adolescence úbytek šedé hmoty mozku, který se v období 20. roku života lokalizoval do prefrontálního a temporálního laloku, kde je možný pozorovat u dospělých jedinců, což naznačuje vývojový ráz nemoci. Ten potvrzují i nálezy zvětšování mozkových komor či pomalejší růst bílé hmoty mozku, které se projevují u dětí i dospělých se schizofrenií (Rapoport & Gogtay, 2011). Dle Mattai et al. (2011) se u zdravých sourozenců osob se schizofrenií objevuje před 17. rokem života také úbytek šedé hmoty mozku v prefrontálních a levém temporálním kortexu, které se však s věkem normalizují. U jejich „nerezilientních“ sourozenců pravděpodobně absence této normalizace v součtu s dalšími rizikovými faktory vede k rozvoji schizofrenie. Též prospektivní studie ukazují abnormality v konektivitě a růstu bílé hmoty (zejména ve frontálním či temporálním laloku) které lze pozorovat u osob se schizofrenií již premorbidně (Bloemen et al., 2010).

2.2.3. Neurotransmitterové systémy

Již více než 50 let panuje platnost tzv. dopaminové hypotézy, která praví, že za psychotickými příznaky u schizofrenie stojí nerovnováha v dopaminergní mezolimbické dráze, která vytváří projekce z ventrální tegmentální arey do ventrálního striata. Zpočátku se dle Howese a Kapura (2009) považovala za příčinu psychóz pouhá nadměrná přenosu na dopaminových receptorech, k čemuž přispěl objev antipsychotických léků, které účinkovaly na bázi zvýšení odbourávání dopaminu (Carlsson & Lindqvist, 1963),

nebo poznatky o psychostimulanciích (amfetaminu aj.), která zvyšováním vylítí dopaminu naopak psychotické symptomy vyvolávají (Lieberman et al., 1987). Nové poznatky, např. že hladiny metabolitů dopaminu nejsou u pacientů zvýšené univerzálně, či že některá antipsychotika mají velmi dobrý efekt navzdory jejich nízké afinitě k dopaminovým receptorům, vedly k o něco specifičtější dopaminové hypotéze, dle které je nadměrná dopaminergní aktivita přítomna v mezolimbické dráze, což vede k pozitivním psychotickým příznakům, a naopak v PFC je dopaminergní aktivita snižena, což vede k příznakům negativním (Davis et al., 1991). Po nespočtu nových poznatků např. z oblasti neurochemického zobrazování či genetiky dnes specifikují autoři Howes a Kapur (2009) povahu dopaminergní dysregulace ještě podrobněji: vede k ní vede několik „zásahů“ (geny, stres aj.); odehrává se na úrovni presynaptické dopaminergní kontroly; je spojena spíše s náchylností k psychóze či s psychózou obecně, než se schizofrenií; pozměňuje hodnocení stimulů nejspíš skrze jejich pozměněnou salienční, což může vysvětlovat pozitivní i negativní symptomy.

Za schizofrenií stojí dle nejnovějších poznatků i jiné neurotransmitterové systémy, které dopaminergní systém také ovlivňují. Tzv. glutamátová teorie předpokládá, že za psychózou stojí hypofunkce NMDA (N-methyl-d-aspartát) glutamátových receptorů v PFC (Stahl, 2018). Hypoaktivita NMDA receptorů může způsobovat zvýšenou glutamátovou signalizaci, která nadměrně stimuluje dopaminovou dráhu, a tím nepřímo způsobuje pozitivní příznaky. Tento model podporují účinky disociativních anestetik, např. fencyklidinu (PCP) či ketaminu, které jsou antagonisty NMDA receptoru a mohou vést halucinacím, bludům či disociativním stavům (Powers et al., 2015). Nakonec tzv. serotoninová teorie předpokládá, že za psychózou stojí kortikální hyperfunkce serotoninových (5-HT_{2A}) receptorů (Stahl, 2018). Nadměrná aktivita na těchto receptorech může zapříčinit zvýšené vyplavení glutamátu, který opět aktivuje dopaminergní systém. Tuto teorii mohou podpořit účinky psychedelik (např. LSD), které jsou agonisty 5-HT_{2A} receptorů a navozují stavy podobné psychóze, provázené halucinacemi či dezorganizací myšlení (Carhart-Harris et al., 2016).

2.2.4. Environmentální faktory

V rozvoji schizofrenie hrají podle sčítajících se důkazů roli také faktory prostředí, které účinkují na biologické či psychosociální úrovni v různých obdobích vývoje jedince (Mäki et al., 2005). Mezi rizikové faktory působící již v prenatálním období může patřit infekce matky (Pedersen et al., 2011), nebo také podvýživa matky (Xu et al., 2009) či její

stres (Markham & Koenig, 2011). Mezi další porodnické rizikové faktory mohou patřit komplikace v těhotenství (např. inkompatibilita Rh faktoru), abnormální vývoj plodu (např. nízká porodní váha) či komplikace při porodu (např. dušení plodu) (Cannon et al., 2002). Pre- a perinatální rizika mají ale většinou malý efekt (Mäki et al., 2005).

V dětství může jako rizikový faktor působit trauma, např. sexuální zneužívání, týrání či smrt rodiče (Varese et al., 2012). Trauma může působit na neurobiologické úrovni a ovlivňovat neuronální vývoj, epigenetické mechanismy či endokrinní systém, a přispívat tak ke vzniku psychózy či zhoršovat její průběh (Popovic et al., 2019).

Právě infekce z perinatálního období či traumatické zkušenosti z dětství mohou dle některých hypotéz způsobovat permanentní mírný zánět či „zcitlivovat“ imunitní systém, který poté nadměrně reaguje na jakýkoliv stresor. U schizofrenie je totiž často nalezena zvýšená imunitní aktivita, zejména v hladinách cytokinů či malých signálních proteinů, a to již po první epizodě schizofrenie, tedy kdy se ještě neměly možnost projevit vlivy antipsychotické medikace nebo chronicity nemoci (Zajkowska & Mondelli, 2014). Zánět může mít škodlivý efekt na vývoj mozku, neurotransmisi, či kognitivní procesy, a vést k rozvoji psychotických symptomů (McLaughlin et al., 2021).

Dalším z environmentálních faktorů může být migrace, jejíž vliv byl prokázán napříč různými kulturami a může přetrvávat až do druhé generace migrantů (Bourque et al., 2010). Tento fenomén může být dle van Os et al. (2010) mediován psychosociálními zkušenostmi příslušnosti k národnostní či kulturní menšině a s tím spojenou chronickou nepříznivostí sociálního prostředí či diskriminací, které vedou ke společensky podřadnému postavení a tzv. sociální porážce. Cantor-Graae a Selten (2005) tento fenomén vysvětlují hyperaktivitou dopaminergního systému, která může být sociální porážkou spuštěna. Podobný mechanismus by mohl vysvětlovat i vyšší výskyt schizofrenie ve městech, tzv. urbanicitu, kde by mezi možné mediátory mohly patřit sociální stres, environmentální toxiny či užívání návykových látek (Vassos et al., 2012).

Jedním z velmi často zmiňovaných faktorů prostředí je taktéž užívání konopí. Jeho aktivní látka delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC) agonisticky účinkuje na kanabinoidní receptory (CB₁) v mozku, které interagují s dopaminergním, GABA i glutamátovým systémem, a může tak způsobovat přechodné pozitivní, negativní i kognitivní symptomy, které však po krátké době samovolně plně odezní (obvykle v rámci hodin, max. dní) (D'Souza et al., 2009). Je ale konopí schopno „spustit“ schizofrenii? Zpočátku odpověď hledaly longitudinální studie: v jedné z prvních

a nejznámějších studií Andreasson et al. (1987) prokázali na více než 45 tisících členů švédské armády, že osoby, které při prvním měření v 18 letech udávaly silné užívání konopí (50 a více zkušeností) byli při follow-upu 6-7x pravděpodobněji diagnostikovány se schizofrenií. Nověji pak Marconi et al. (2016) ve své metaanalýze shledali 3,9x zvýšené riziko rozvoje schizofrenie u silných uživatelů konopí v porovnání s osobami, které neužívají. Hasan et al. (2020) ve své metaanalýze prokazují, že užívání konopí je spojeno s rizikem rozvoje dlouhodobé psychózy závislým na velikosti dávky, s častějším a dřívějším rozvojem psychózy, se zvýšenou mírou relapsů u pacientů se schizofrenií, s častější hospitalizací a s výraznějšími symptomy. Dle D'Souzy et al. (2009) ale konopí nespĺňuje všechna kritéria pro kauzální vliv na rozvoj schizofrenie: např. prevalence konzumace konopí v populaci značně převyšuje prevalenci schizofrenie a v oblastech, kde se zvýšila konzumace konopí, se přímou měrou nevyšla prevalence schizofrenie. Podle nich proto konopí není ani nutnou, ani postačující podmínkou k rozvoji schizofrenie.

Pravděpodobně tedy konopí představuje zvýšené riziko zejména u vulnerabilních jedinců, přičemž tato vulnerabilita může sestávat z environmentálních faktorů, klinických charakteristik či genetického vybavení (Ortiz-Medina et al., 2018). Mechanismus, jakým by intenzivní užívání konopí zejména v adolescenci mohlo vyvolat schizofrenii, je dle D'Souzy et al. (2009) možno hledat v neuronálním vývoji mozku. Při něm hrají endokanabinoidy (látky tělu vlastní, podobající se chemicky THC) důležitou roli, a to např. v neurogenezi, neuronální specifikaci, maturaci, migraci, či formaci gliových buněk. Jakýkoliv externí zásah do těchto procesů skrze umělé ovlivňování endokanabinoidového systému může hrát roli v rozvoji schizofrenie. Oproti tomu Ksir a Hart (2016) došli k závěru, že brzké a intenzivní užívání konopí je společně s dalším „problémovým“ chováním (např. horší školní prospěch) projevem vulnerability k rozvoji psychózy, spíše, než že by samotné užívání psychózu způsobovalo. O komplexnosti vztahu mezi nadužíváním psychoaktivních látek a schizofrenií a obtížnosti hledání kauzálních vztahů mezi nimi bude pojednáno později v kapitole 2.5.4.

2.3. Neurobiologické markery schizofrenie

Ačkoliv v současné době nejsou k dispozici žádné objektivní biologické hodnoty či fenomény, tedy biomarkery, na které by se dalo spolehnout při diagnostice schizofrenie, výzkum biomarkerů přináší hodnotné poznatky, které pomáhají pochopit etiologii a ve výsledku mohou pomoci určovat a hodnotit léčebné intervence (Kraguljac et al., 2021).

Mezi některé biomarkery patří genetické a epigenetické fenomény či neurotransmitterové systémy, o kterých bylo pojednáno v kapitole o etiologii.

Dalším významným zdrojem informací o biomarkerech jsou zobrazovací metody. Metodami voxelové morfometrie, traktografie či statistickým srovnáním vzorců kortikálního růstu je zkoumána oblast strukturální konektivity, tedy fyzické komunikace mezi různými anatomickými částmi mozku v podobě axonů, či celých axonových svazků. Ta se zdá být abnormální nejen u pacientů, ale v menší míře i u osob s vysokým rizikem rozvoje psychózy, což naznačuje, že narušení strukturální konektivity může předcházet prvním symptomům schizofrenie a být projevem vulnerability (Lyll et al., 2021). Nejčastějšími projevy u chronických pacientů je dle autorů snížená konektivita bílé hmoty např. v oblastech interhemisférových vláken či přední thalamické radiaci, taktéž snížená myelinizace, a to např. v prefrontální či levé temporální oblasti, nebo menší propojenost a hierarchizace neuronálních sítí; výsledky jsou však značně heterogenní.

Funkční magnetická rezonance nabízí pohled do funkční konektivity mozku, tedy do způsobu, jakým spolu neuronální sítě komunikují, a to za klidného stavu i při řešení úloh; v obou těchto stavech se funkční konektivita ukazuje být u schizofrenie narušená (Pearlson & Stevens, 2021). Scheffield a Barch (2016) shledávají, že pacienti se schizofrenií mívají funkční abnormality v kortiko-cerebello-striato-thalamickém okruhu a v tzv. *task-positive* (exekutivních; zapojených při řešení problému) a *task-negative* (defaultních; zapojených při klidovém stavu) okruzích. Také fronto-thalamická či fronto-parietální síť mohou hrát roli při vzniku pozitivních i kognitivních symptomů.

Nakonec výsledky z magnetické rezonanční spektroskopie, která měří chemické komponenty tkání, přináší výsledky o tom, že u schizofrenie je možné nalézt abnormality v hodnotách některých neurometabolitů, jako např. pokles hodnot N-acetylaspartátu v thalamu či frontálním laloku, kde může vést k deficitu v kognitivních funkcích, nebo abnormality v hodnotách glutamátu či GABA (Lahti & Kraguljac, 2021).

Neurofyzilogické biomarkery schizofrenie lze také nacházet díky elektroencefalografii (EEG), která umožňuje měřit elektrické potenciály evokované v rámci neuronální odpovědi na různé stimuly. U schizofrenie je studován často tzv. P50, tedy potenciál evokovaný asi 50 ms po prezentaci stimulu, který reflektuje jistou inhibiční kontrolu a sensorické filtrování. Tato funkce je u schizofrenie narušena, což přispívá k problému s pozorností či s vyfiltrováním nepodstatných či nadbytečných vnějších i vnitřních podnětů (Ford et al., 2021). Taktéž negativní potenciál N100 (100 ms po

stimulu) nebo pozitivní potenciály P200 a P300 (200 a 300 ms po stimulu) jsou dle autorů u schizofrenie sníženy, což ovlivňuje např. pozornost, pracovní paměť, či salienční stimulaci.

Dalším zdrojem biomarkerů je metoda *eyetrackingu*, která umožňuje sledovat okulomotorické pohyby, jež jsou projevy funkčních systémů mozku zapojených do kognitivních a senzomotorických procesů. U osob se schizofrenií jsou narušeny oba typy okulomotorických pohybů: sakády, rychlé pohyby očí, které přeměrovávají pohled reflexně či pod volní kontrolou, a plynulé oční pohyby, které pronásledují pohybující se objekt přiměřeně jeho rychlosti (Reilly et al., 2021). Konkrétně u tzv. antisakád, kdy má jedinec inhibovat reflexní pohled na stimulus a podívat na opačnou stranu, mají dle autorů tyto osoby velkou chybovost; stejně tak podle nich tyto osoby nevyužívají efektivně časné vizuální informace o prohybu objektu pro plynulé směřování pohledu.

2.4. Epidemiologie schizofrenie

Dle APA (2022) je odhadovaná celoživotní prevalence schizofrenie 0.3 % – 0.7 %; WHO (2022) uvádí prevalenci 0.32 % světově, 0.45 % jen mezi dospělými. Ústav zdravotnických informací a statistiky (2021) udává, že v roce 2020 mělo v České republice podle psychiatrických výkazů diagnózu schizofrenie 45 830 osob, což je prevalence 0,43 %; Přikryl a Khollová (2012) odhadují, že v České republice trpí schizofrenií asi 100 000 obyvatel. Muži bývají dle WHO (2019) postiženi častěji než ženy a onemocnění se u nich objevuje dříve; oproti tomu APA (2022) uvádí, že rozdíly v prevalenci mezi pohlavími jsou dány pouze metodologickými odlišnostmi studií, ale ve skutečnosti je prevalence mezi muži a ženami stejná. Dle Li et al. (2016) se dnes ukazuje, že mezitím co u mužů propuká nemoc obvykle mezi 21-25 lety, u žen nejčastěji ve dvou věkových pásmech, a to 25-30 a poté po 45 letech věku, což může být ovlivněno ženskými hormony. Hormon estrogen by u žen dle Rubin (2021) mohl stát také za méně narušenými kognitivními funkcemi, ve kterých ženy skórují obvykle lépe (verbální paměť, fluence). Spolu s dalšími hormony (oxytocinem, vazopresinem) jsou součástí hypotézy o neuroendokrinním vlivu na rozdílnosti projevů schizofrenie u pohlaví – ženy mají oproti mužům méně negativních symptomů, více depresivních symptomů či jiný obsah bludů. Jak APA (2022), tak WHO (2019) dále doplňují, že schizofrenie se objevuje častěji u migrantů a etnických menšin, ve městech (urbanicita) či u skupin s nižším socioekonomickým statutem. Obě taktéž upozorňují na fakt, že některé skupiny mohou být tzv. „poddiagnostikovány“ nebo „naddiagnostikovány“, často právě z důvodů kulturních odlišností.

2.5. Průběh onemocnění

2.5.1. Vysoké riziko rozvoje psychózy a prodromální fáze

Jak již bylo v kapitole 2.2.2. o neurovývojovém modelu zmíněno, ukazuje se, že u osob, u kterých se později v životě vyvine schizofrenie, lze určité vývojové anomálie pozorovat již v dětském věku, v premorbidním období, několik let před vypuknutím první psychotické epizody (viz Obrázek 3). Tyto úkazy jsou ale vzhledem k vývojové povaze jedince poměrně nespecifické, tedy mohou se rozvinout do různých poruch, nebo také normalizovat. Pro rozvoj schizofrenie je specifický až koncept tzv. *ultra high risk (UHR)* osob, tedy osob ve vysokém riziku rozvoje psychózy (McHugh et al., 2018). Jako takové jsou označováni jedinci, kteří se nachází ve věku obvyklého rozvoje schizofrenie (adolescence, mladá dospělost), jejich denní fungování je narušeno (problémy v práci či škole, sociální izolace) a zároveň se u nich předpokládá genetická vulnerabilita (z rodinné anamnézy) nebo se u nich v poslední době objevily tlumené psychotické symptomy (tzv. *attenuated*, viz kapitola 1.2.1.), nebo symptomy plně psychotické, ale přechodné, jež samy odezněly. Podobná kritéria definují osoby v tzv. prodromálním stadiu, kterým projde velká většina osob se schizofrenií před jejím propuknutím; pouze pojem „prodromy“ vybízí k dojmu retrospektivního konstruktů, vztahujícímu se k následujícímu přechodu do plné psychózy. Dnešní výzkum těchto osob je však povětšinou prospektivní (Goulding et al., 2013) a taktéž se ukazuje, že u většiny těchto osob nakonec nedojde k přechodu do plné psychózy, nýbrž trpí trvalými tlumenými symptomy (*attenuated*), nepsychotickými poruchami a narušeným fungováním (McHugh et al., 2018). Cílem celopopulačních studií nebo studií jedinců ve vysokém riziku psychózy je potom určit prediktory přechodu do psychózy: mezi ně patří např. závažnost a trvalost pozitivních symptomů, přítomnost negativních symptomů, psychiatrické komorbidity, zhoršené fungování, či zhoršení verbální paměti nebo rychlosti zpracování (Grazioplene & Cannon, 2021)

2.5.2. První epizoda a akutní psychóza

Schizofrenie propuká nejčastěji v adolescenci až mladém dospělém věku. Plné propuknutí onemocnění před pubertou je dle WHO (2019) extrémně vzácné, ale pokud se vyskytne, předchází mu většinou také jakási prodromální fáze se zhoršením sociálního či školního fungování nebo změnami v chování či afektu. Dětská schizofrenie se dle autorů objevuje společně s opožděným sociálním, řečovým či motorickým vývojem, a také s poruchami intelektu či učení. Pro děti jsou obvyklé sluchové halucinace jednotlivých komentujících hlasů, mezitím co u dospělých se objevuje častěji více hlasů. Diagnostika je

náročná z hlediska snadné záměny za normální, typicky dětské magické myšlení, strachy a fantazie. Klinicky jsou u dětí nejvýraznější negativní symptomy, halucinace a dezorganizované myšlení (rozvolněné asociace, nelogické myšlení aj.), které se ale objevuje také v mnoha pro dětství typičtějších poruchách (poruchy autistického spektra, ADHD), které by měly být zváženy přednostně (WHO, 2019).

První epizoda psychózy v adolescenci či mladé dospělosti může přijít náhle, avšak častěji se symptomy postupně vyvíjí z prodromálního stadia (viz Obrázek 3). Dle APA (2022) i WHO (2019) lze první epizodu datovat do momentu, kdy se u jedince poprvé v životě projevují symptomy naplňující diagnostická kritéria schizofrenie; dle obou systémů lze specifikovat i akutní/symptomatickou fázi s plně přítomnými symptomy, a částečnou či plnou remisi, při kterých v posledním roce (DSM-V-TR) či měsíci (ICD-11) symptomy částečně nebo plně odezní.

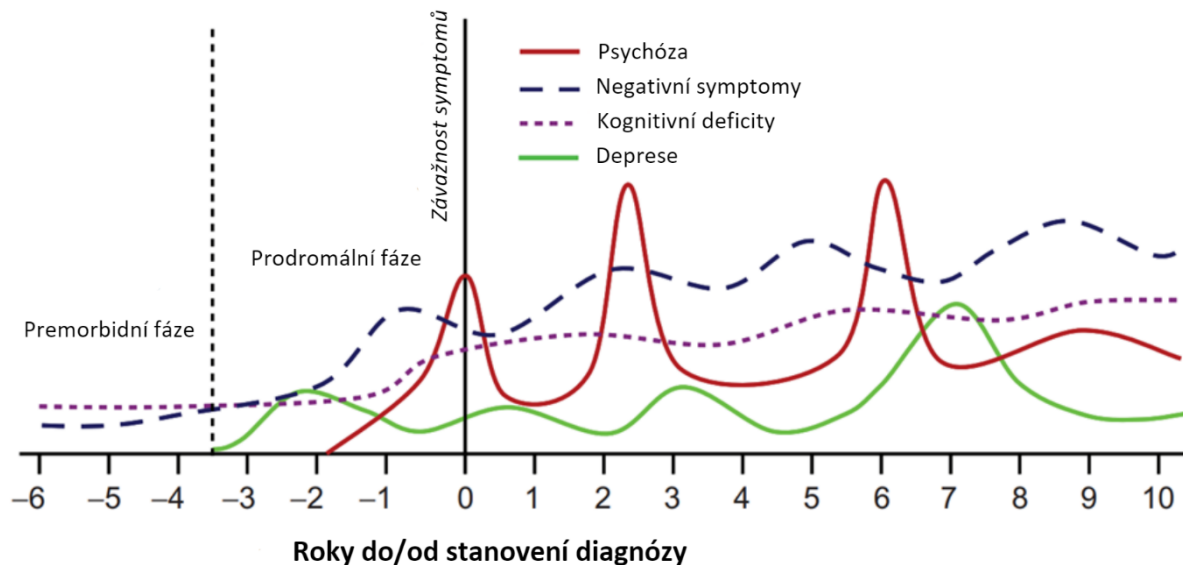
2.5.3. Další epizody a vývoj onemocnění

Po obdobích částečné či plné remise symptomů mohou přicházet další epizody, zejména pokud se v životě objeví nějaké stresory (viz Obrázek 3). Poté se průběh klasifikuje jako „s mnohonásobnými epizodami“ (min. dvěma) dle obou diagnostických klasifikací (APA, 2022; WHO, 2019). Schizofrenie je historicky považována za chronické onemocnění, což dokazují i některé longitudinální studie – může docházet k úbytku mozkové hmoty, zhoršení kognice, každodenního a sociálního fungování (Isohanni et al., 2021). Chronický průběh ale není nevyhnutelný – úplná úzdrava je vzácná, ale existuje podskupina pacientů, u kterých onemocnění neprogreduje. Lally et al. (2018) ve své metaanalýze dlouhodobého vývoje psychózy shledali, že 58 % pacientů dosáhne remise (zlepšení symptomů trvající déle než 6 měsíců) po 5,5 letech a 38 % dosáhne zotavení (zlepšení symptomů trvající více než 2 roky) po 7,2 letech v průměru. I u chronického průběhu se často příznaky ustálí ve střední dospělosti, 5-10 let po první epizodě: pozitivní i negativní symptomy mohou být méně výrazné, kognitivní narušení se po první epizodě výrazně neprohlubuje (Isohanni et al., 2021). Zdá se, že na horší průběh s vícero kognitivními či negativními symptomy a horším fungováním má vliv mužské pohlaví, horší premorbidní fungování či časnější nástup onemocnění (APA, 2022). Osoby se schizofrenií často umírají předčasně, ať už je to z důvodu nezdravého životního stylu (často způsobeného negativními symptomy), vedlejších účinků antipsychotik, jiných komorbidit či vyšší míry sebevražd; avšak protože schizofrenie není primárně

neurodegenerativní onemocnění, mohou se osoby se schizofrenií dožít i stáří v alespoň v částečné remisi onemocnění (Isohanni et al., 2021).

Obrázek 3

Shrnutí průběhu schizofrenie a rozvoje symptomů od premorbidní do chronické fáze



Pozn. Převzato z Yasui-Furukori (2012).

2.6. Komorbidity schizofrenie a duální diagnóza

2.6.1. Komorbidity schizofrenie

Podle APA (2022) je u osob se schizofrenií možno pozorovat zvýšenou míru poruch spojených s užíváním psychoaktivních látek, úzkosti, obsedantně kompulzivní poruchy či panické poruchy. Buckley et al. (2009) dodávají, že 23-57 % dospělých se schizofrenií trpí depresí, 29 % také posttraumatickou stresovou poruchou. Všechny tyto komorbidity mohou stát za horším průběhem onemocnění, méně efektivní léčbou, nižší kvalitou života, či zvýšeným rizikem suicidality (Bosanac & Castle, 2013). Nosologické řazení různých projevů však není vždy snadné, neboť např. afektivní symptomy jsou dnes počítány mezi symptomy schizofrenie (WHO, 2019), panické symptomy se mohou vzájemně podporovat s paranoidními symptomy (Buckley et al., 2009), nebo může být obecně náročné rozlišit mezi psychózami s afektivními symptomy a afektivními poruchami s psychotickými symptomy (Bosanac & Castle, 2013).

2.6.2. Duální diagnózy

Mezi zcela nejčastější a pro tuto práci zásadní komorbidity schizofrenie patří poruchy spojené s užíváním psychoaktivních látek (PL). Minimálně polovina pacientů se schizofrenií má zkušenost se závislostí na PL (APA, 2022; Brady & Sinha, 2005; Regier et

al., 1990). Podle Regiera et al. (1990) zvyšuje diagnóza schizofrenie oproti běžné populaci riziko rozvoje poruchy užívání PL 4,6x. Tato kombinace diagnóz spadá pod tzv. duální diagnózy, které jsou charakterizovány souběhem dvou psychiatrických diagnóz, z nichž jedna je vždy z okruhu poruch užívání PL a druhá může být zastoupena právě schizofrenií, nebo poruchou osobnosti, nálady aj. (Kalina, 2001). Spojitost mezi vznikem a udržováním takových dvou diagnóz může být také velmi komplexní a heterogenní (viz dále). Taktéž léčba může být komplikovaná tím, že každá z poruch může skýtat určité překážky pro efektivní intervence pro tu druhou: např. snížená motivace u schizofrenie může být překážkou v adiktologické léčbě a naopak užívání PL může vést k relapsům druhé poruchy (Evans & Sullivan, 2001). U schizofrenie vede tato komorbidita ke komplikacím jako vícero pozitivních symptomů, více negativních vedlejších účinků antipsychotik, vyšší riziko relapsů, násilí, kriminality, či sebevražd (Buckley et al., 2009).

2.6.3. Látky užívané mezi osobami se schizofrenií

Ačkoliv často nejmenován v rámci psychiatrických závislostí, je nikotin zcela nejčastěji užívanou návykovou látkou v populaci (Chomynová et al., 2022). U schizofrenie si tato látka zaslouží zvláštní pozornost, neboť v populaci osob se schizofrenií je závislost na nikotinu výrazně zvýšená oproti běžné populaci: dle metaanalýzy de Leona a Diaze (2005) zvyšuje diagnóza schizofrenie pravděpodobnost kouření 5,3x. Data od osob se schizofrenií z České republiky se nepodařilo dohledat, ale dle největší prevalenční studie provedené v USA autory Regier et al. (1990) mělo mezi osobami se schizofrenií 33,7 % zkušenost s poruchou spojenou s konzumací alkoholu (oproti 13,5 % obecné populace USA) a 27 % s poruchou spojenou s nelegálními PL (oproti 6,1 % v obecné populaci USA). Nejen zvýšené riziko užívání PL oproti zdravé populaci, ale i mnohem větší poměr uživatelů nelegálních PL oproti alkoholu potvrzuje také analýza Hunta et al. (2018), podle které jsou u osob se schizofrenií prevalence užívání nelegálních PL (27,5 % osob) a konopí (26,2 % osob) lehce vyšší než alkoholu (24,3 % osob).

2.6.4. Etiologické modely duální diagnózy

Existuje několikero teorií pokoušejících se vysvětlit fenomén souběhu schizofrenie a poruch užívání PL, které Mueser et al. (1998) shrnují do čtyř skupin: teorie společného faktoru, teorie sekundární poruchy užívání PL, sekundární psychiatrické poruchy a bidirekcionální modely.

Podle **teorií společného faktoru** sdílí schizofrenie a poruchy užívání PL společný původ. S oběma onemocněními jsou spojovány např. některé geny, zejména ty kódující

mozkový neurotrofický faktor (*BDNF*), protein kinázu B (*PKB/Akt*) či katechol-O-methyltransferázu (*COMT*), jejichž polymorfismy představují vulnerabilitu k užívání PL a zároveň při interakci s užíváním PL mohou spouštět schizofrenii (Khokhar et al., 2018). Podle autorů by manifestací této genetické predispozice pro obě onemocnění mohly být dysfunkční mozkové okruhy zapojené v odměně a motivaci, konkrétně snížená dopaminergní aktivita v mezo-kortiko-limbické dopaminové dráze. Green et al. (2007) dokonce pojmenovali „*reward deficiency syndrome*“ čili syndrom deficitní odměny, který se vyskytuje sekundárně k dysfunkční mezo-kortiko-limbické dráze u schizofrenie a je zároveň biologickým podkladem pro poruchy užívání PL. Dopaminergní systém může být tzv. hypersenzitivní a podněty spojené s PL či jejich účinky mohou být pro osoby se schizofrenií nadměrně lákavé a odměňující (Potvin et al., 2016). K těmto dysfunkcím mohou dle Khokhara et al. (2018) vést vývojové abnormality v hipokampu, frontálním kortexu a nucleus accumbens. Společný původce by mohl být i psychosociálního původu, například sociální a ekonomické znevýhodnění či traumatické zkušenosti v dětství (Gregg et al., 2007). Mueser et al. (1998) navrhují také antisociální poruchu osobnosti (v dětství poruchu chování) jako společné původce schizofrenie i poruch užívání PL.

Teorie tzv. **sekundární poruchy užívání PL** předpokládají, že schizofrenie „vede“ k rozvoji poruch užívání PL. Zásadní je zde tzv. „sebemedikační“ hypotéza, podle které osoby se schizofrenií selektivně nadužívají PL pro jejich odlehčující účinek na psychotické symptomy (Khantzian, 1997). Např. dle Dinga a Hu (2021) může kouření nikotinu pomáhat pacientům s negativními, extrapyramidovými (pohybovými), či kognitivními symptomy, neboť může „kompenzovat“ dysfunkční dopaminergní systém. Nikotin může taktéž kompenzovat deficity v tzv. sensorickém filtrování nadbytečných stimulů a pomáhat s pozorností (Rezvani & Levin, 2001). Jiné studie ale dokazují naopak zvýšené psychotické symptomy u osob se schizofrenií, které kouří (Dickerson et al., 2013).

Krystal et al. (1999) se v rámci sebemedikační teorie zaměřují na další substance nejčastěji užívané u osob se schizofrenií: alkohol, konopí a psychostimulanty. Všechny tři typy látek vyplavují dopamin, čímž pomáhají s extrapyramidálními, negativními a afektivními symptomy, avšak při nadužívání a následujících abstinenčních syndromech je mohou naopak zhoršovat. Vyplavením monoaminů mohou také zhoršovat pozitivní symptomy a kognitivní symptomy. PL tedy mohou přinášet jisté benefity, ale jednoznačně „výhodné“ pro osoby se schizofrenií nejsou. Blanchard et al. (2000) dodávají, že data nepoukazují na to, že by pacienti užívali PL selektivně v závislosti na individuální

symptomaticke, což by se dle sebemedikační hypotézy nabízelo. Podle Muesera et al. (1998) by tuto hypotézu podpořily další tři typy důkazů: 1) osoby s určitými psychiatrickými diagnózami užívají specifický druh PL; 2) pacienti se závažnějšími symptomy silněji nadužívají PL; 3) pacienti popisují subjektivně výhodné účinky PL na symptomy. Důkazy prvního ani druhého typu nejsou podle Gregga et al. (2007) přesvědčivé. Tito autoři taktéž prohledali literaturu zabývající se subjektivními důvody pacientů se schizofrenií k užívání PL: nejčastější byly účinky intoxikace, sociální důvody, úleva od dysforie, psychotických symptomů či nežádoucích účinků antipsychotické medikace, přičemž úleva od dysforie byla zcela nejčastější. Blanchard et al. (2000) proto navrhuje „regulaci afektu“ jakožto vhodnější model než ten sebemedikační. Ještě obecnější model by podle autorů mohl být tzv. „model kumulativního rizika“, podle kterého schizofrenie způsobuje negativní efekty jako např. sociální izolaci či narušení kognice, což jsou rizikové faktory pro rozvoj poruchy užívání PL. Poslední možnou cestou, kterou by schizofrenie mohla vést k poruchám užívání PL, je model tzv. „supersenzitivity“, podle kterého jsou osoby se schizofrenií kvůli vývojovým abnormalitám biologicky a psychologicky vulnerabilnější (supersenzitivní) k účinkům PL a vyvíjí se u nich tak pravděpodobněji poruchy užívání PL (Mueser et al., 1998).

Teorie tzv. **sekundární psychiatrické poruchy** předpokládají, že nadužívání PL může vést k rozvoji schizofrenie u vulnerabilních jedinců. Toto postulují tzv. teorie dvou zásahů nebo diatézy a stresu (*diathesis-stress model*), dle kterých se jako první zásah/diatéza označuje vrozená predispozice (vulnerabilita) pro rozvoj onemocnění a druhý zásah/stres potom určitý vliv (včetně užívání PL), který toto onemocnění rozpoutá (Fowles et al., 1992). Tuto teorii podporují i zjištění, že 30-70 % osob s první epizodou psychózy má komorbidní poruchu užívání PL (Abdel-Baki et al., 2017) či že schizofrenie propuká v mladším věku u jedinců, kteří užívají PL (Stefanis et al., 2013).

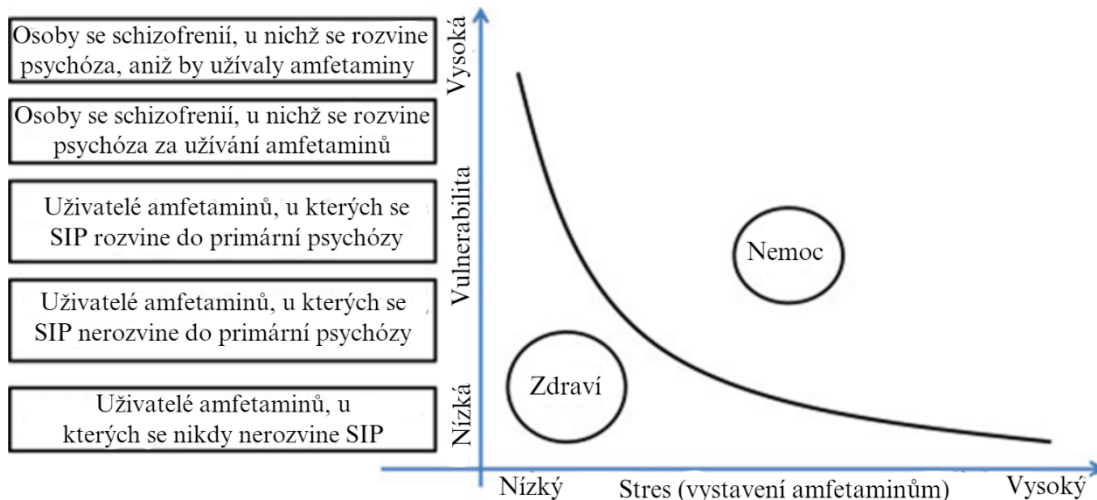
Z konkrétních PL je konopí snad nejzásadnějším kandidátem figurujícím v rozvoji schizofrenie – o něm podrobněji viz kapitola 2.2.4. o etiologii schizofrenie. Taktéž tabák je dle některých teorií považován za etiologický agens u schizofrenie a je tím vysvětlována vysoká prevalence kouření v této populaci. Podle metaanalýzy Hunter et al. (2020) kouření tabáku významně zvyšuje riziko rozvoje schizofrenie a prenatální vystavení nikotinu zvyšuje riziko rozvoje schizofrenie u plodu o 29 % – žádná ze zahrnutých studií ale nekontrolovala vliv konopí, který může být při rozvoji schizofrenie významný. Alkohol je kromě tabáku nejužívanější PL u osob se schizofrenií, a proto dle Muesera et al. (1998)

limituje modely schizofrenie navozené užíváním ostatních PL. Alkohol samotný sice může vyvolávat psychotické příznaky, tzv. alkoholickou halucinózu (Stankewicz et al., 2022), ale není typicky považován za kauzální faktor pro rozvoj schizofrenie (Blanchard et al., 2000; Gregg et al., 2007). PL amfetaminového typu způsobují často substancemi indukovanou psychózu (SIP), která je krátká a přechodná (viz dále) ale jejich vliv na rozvoj schizofrenie zůstává nejasný (Gregg et al., 2007). Situaci komplikuje náročnost rozlišení mezi chronickou/opakující se amfetaminovou psychózou a schizofrenií. Dle Caton et al. (2005) ale až čtvrtina osob původně diagnostikovaných se SIP přejde do diagnózy primární schizofrenie; dle Kittirattanapaiboon et al. (2010) je to až polovina. Kauzální vliv metamfetaminu na rozvoj schizofrenie dokládají i Li et al. (2014), dle kterých metamfetamin způsobuje u potomků osob se schizofrenií kognitivní deficity, abnormální neuronální aktivitu a větší pravděpodobnost diagnózy schizofrenie po 5 letech follow-upu oproti potomkům, kteří nejsou uživateli. Nakonec Grelotti et al. (2010) shrnují velkou část výzkumu na toto téma, která byla prováděna v Japonsku, kde autoři často dokládají přetrvávající (až několik let) znaky psychózy u osob, které byly původně diagnostikovány s metamfetaminovou SIP, a to i navzdory abstinenci od PL. Tyto osoby jsou také citlivější k remisím psychóz po krátkých vystaveních PL. Japonští autoři obecně předpokládají, že metamfetamin sám o sobě může způsobovat dlouhodobé psychotické syndromy i u osob, které nemají k psychózám zvýšenou vulnerabilitu – oproti tomu „západní“ výzkumníci se přiklání spíše k názoru, že pokud příznaky přetrvávají po dlouhou dobu, spouští metamfetamin latentní, již dříve existující psychózu (vulnerabilitu). V tomto duchu operuje s diagnózou SIP i DSM-V-TR, neboť pokud psychóza přetrvává po podstatnou dobu (měsíc), jedná se o primární psychózu, nikoliv SIP (APA, 2022). Komplexní vztah metamfetaminu a psychózy je dle autorů Bramness et al. (2012) možno nahlížet skrze tradiční rámec modelu vulnerability, kdy určité dávky metamfetaminu (stresoru) mohou interagovat s určitými stupni vulnerability a zároveň ji i zvyšovat. Výsledkem může být přechodná psychóza, nebo schizofrenie, které jsou dle autorů fenomény nikoliv oddělené, ale dynamicky propojené (Obrázek 4).

Ostatní PL jsou poměrně málo prozkoumané v rámci jejich potenciálu spustit schizofrenii. Kokain může vést k přechodným psychotickým příznakům, avšak dle Roncero et al. (2014) chybí studie zkoumající jeho vliv na rozvoj schizofrenie. Opioidy sice také ovlivňují dopaminergní systém, ale dle Murraye et al. (2013) obvykle nenavozují psychózy; Gregg et al. (2007) zmiňují studie, dle kterých mohou dokonce snižovat riziko

Obrázek 4

Model vulnerability a stresu, podle kterého leží schizofrenie a SIP na jednom kontinuu dle výsledného součtu genetické zátěže a míry stresu



Pozn. Převzato z Bramness et al. (2012).

jejího rozvoje. Ketamin může dle Morgana et al. (2011) zvyšovat subklinickou psychotickou symptomatologii, avšak existuje jen málo důkazů o jeho vliv na rozvoj schizofrenie. Psychedelika svým působením na serotonergní 5-HT_{2A} přirozeně vyvolávají akutní a přechodné psychotické příznaky (Nichols, 2016). Vardy a Kay (1983) dokládají, že osoby s psychózou vyvolanou LSD se v zásadních charakteristikách neliší od schizofreniků a předpokládají, že LSD vyvolává tzv. schizofreniformní reakci u osob vulnerabilních k rozvoji psychózy a užívání PL. Potenciál psychedelik spouštět schizofrenii je málo prozkoumán a diferenciální diagnostiku mimo jiné komplikuje fenomén psychospirituální krize, která může po psychedelické zkušenosti nastat a podobá se psychóze, avšak není projevem patologie (Grof & Grof, 1986).

Posledním modelem, který se pokouší vysvětlit vysokou prevalenci souběhu schizofrenie a užívání PL, je **model bidirekcionální**, podle kterého mezi těmito dvěma onemocněními probíhá vzájemná interakce, podněcování a dlouhodobé udržování (Mueser et al., 1998). Blanchard et al. (2000) popisují podrobně problematiku metodologie zkoumání modelů vzniku této duální diagnózy, která tkví zejména v obtížnosti dohledání a jasného stanovení časového sledu událostí: např. je možné, že tendence ke konzumaci PL je jakýmsi projevem či vedlejším efektem prodrom schizofrenie, a toto užívání PL může později spouštět akutní ataku schizofrenie, která později kvůli svým symptomům může znásobovat nutkání užívat PL a vést k závislosti. Pro osvětlení těchto vztahů by byly potřeba longitudinální studie s velmi přesným vymezením pojmů a zachycováním mnoha měřítek, což je v praxi často obtížné.

3. Substancemi indukovaná psychóza

Druhý typ psychózy, o které pojednává tato práce, je substancemi indukovaná psychóza (SIP), v ČR známá jako tzv. „toxická psychóza“. Může se vyskytnout i při užívání medikamentů, nejčastěji se s ní ale setkávají osoby užívající psychoaktivní látky (PL), zejména ty trpící syndromem závislosti. Proto se tato práce zaměřuje zejména na ně a na vybrané psychoaktivní látky, které jsou pro ČR nejrelevantnější: metamfetamin (známý jako pervitin), konopí, kokain, alkohol a zmíněna budou také psychedelika. Ačkoliv je v českém jazyce tato psychóza tradičně označována atributem „toxická“, v následujícím textu bude užíván termín využívaný v diagnostických manuálech a doslovný překlad z anglického *substance induced psychosis*. Tento termín je zvolen nejen pro svou odbornou terminologickou přesnost, ale také za cílem využití neutrálního jazyka, který oprošťuje tuto skupinu pacientů od stigmatu, které v konečném důsledku může ovlivňovat kvalitu péče poskytovanou těmto jedincům a jejich zdraví (Volkow et al., 2021).

3.1. Klasifikace a symptomy

3.1.1. Substancemi indukovaná psychóza v DSM-V-TR

Substancemi/medikamenty indukovaná psychóza (SIP) je v Diagnostickém a statistickém manuálu duševních nemocí, revidované 5. edici (American Psychiatric Association (APA), 2022) řazena mezi poruchy „Schizofrenního spektra a další psychotické poruchy“. Pro stanovení diagnózy musí být dle diagnostického **kritéria A** přítomny buď bludy, nebo halucinace, nebo oba symptomy, přičemž tyto musí být natolik závažné, že překračují běžnou intoxikaci či abstinenci syndrom. Jedinec si neuvědomuje, že jsou vyvolány substancí. Dle **kritéria B** musí být přítomny důkazy anamnestické, laboratorní či jiné o tom, že se symptomy z kritéria A rozvinuly v průběhu intoxikace, krátce po ní, v rámci abstinenci syndromu, či po něm, a zároveň daná substance je schopna vyvolat symptomy z kritéria A. Dle **kritéria C** symptomy nelze lépe vysvětlit na substancích nezávislou psychotickou poruchou – tu by dokazoval fakt, že symptomy předcházely užívání substancí, že symptomy přetrvávaly déle, než zhruba 1 měsíc po vysazení substance či odeznění abstinenci syndromu, či že existují jiné důkazy o na substancích nezávislé psychóze (např. anamnestické). **Kritérium D** poté vylučuje, že se symptomy objevují pouze v průběhu deliria, a nakonec **kritérium E** stanovuje, že symptomy způsobují klinicky významný distres a narušení v různých oblastech života. V Tabulce 1 je možno vidět srovnání diagnostických kritérií schizofrenie a SIP dle DSM-V-TR.

Tabulka 1

Srovnání diagnostických kritérií schizofrenie a SIP dle DSM-V-TR (APA, 2022)

	SCH	SIP
Kritérium A	Min. 2 symptomy, min. 1 z nich s *: bludy*, halucinace*, dezorganizovaná řeč*, silně dezorganizované chování, katatonie, negativní symptomy	Min. 1 symptom: bludy, halucinace; závažností překračují běžnou intoxikaci či abstinenční syndrom; absence náhledu na původ v substanci
Kritérium B	Narušení v některé oblasti fungování (práce, vztahy...)	Důkazy anamnestické, laboratorní či jiné o původu symptomů v období intoxikace či abstinenčního syndromu; látka je schopna vyvolat symptomy Kritéria A
Kritérium C	Narušení (vč. prodrom, reziduálních symptomů) min. 6 měsíců, z nichž min. 1 měsíc symptomy Kritéria A	Symptomy Kritéria A nelze lépe vysvětlit primární psychotickou poruchou; zejména na základě časového sledu událostí
Kritérium D	Vyloučení schizoafektivní, depresivní či bipolární poruchy pro nedostatečnou afektivní složku	Vyloučení symptomů Kritéria A jakožto součásti deliria
Kritérium E	Vyloučení vzniku poruchy na základě fyziologických efektů zneužívaných psychoaktivních látek, medikace, či jiné zdravotní komplikace	Symptomy způsobují distres a narušení v různých oblastech života
Kritérium F	Podmínky diagnostikování u osob s historií poruch autistického spektra	

SIP je potřeba odlišit zejména od primární psychózy, k čemuž mohou dle manuálu posloužit časové údaje – SIP jednoznačně následuje po užití substance a neměla by trvat více než jednotky týdnů po vysazení substance (při dlouhodobém užívání může trvat po celou jeho dobu). Předchozí zkušenost s primární psychózou avšak nevylučuje SIP. Také je možno zvážit atypický věk nástupu psychózy (po mladé dospělosti) jako ukazatel SIP, či zjistit další možné etiologické příčiny primární psychózy (např. rodinná anamnéza). Taktéž měření kognice, deprese, či mánie může napomoci v diferenciální diagnostice.

Dále je SIP potřeba odlišit od běžné intoxikace či od deliria. Směrodatným vodítkem pro odlišení od pouhé intoxikace je znalost obvyklých účinků jednotlivých PL a jejich rozlišení od bludů či halucinací, které jsou intenzivnější či trvalejší než běžná intoxikace, u kterých si jedinec neuvědomuje jejich původ v intoxikaci a které vyvolávají distres. Delirium je poté charakterizováno zejména poruchou pozornosti (zaměření,

udržení či přesouvání) spojenou s narušením lucidity vědomí, sníženým povědomím o okolí, narušením kognice (paměti, orientace, řeči, percepce), a následnou amnézií na delirium. Daná látka musí být také schopna delirium vyvolat (např. v rámci abstinenčního syndromu jsou to jen alkohol, opioidy a jiné tlumivé látky).

3.1.2. Substancemi indukovaná psychóza v ICD-11

Substancemi indukovaná psychóza je v Mezinárodní klasifikaci nemocí (ICD-11; World Health Organization (WHO), 2019) řazena do kategorie „Poruch způsobených užíváním substancí či návykovými chováními“, kde je uvedena vždy pod konkrétní substancí. Diagnóza potom zní například „konopím způsobená psychotická porucha“. V případě, že nelze určit jedinou látku spouštějící psychózu, lze použít diagnózu „SIP v důsledku několika specifikovaných PL“. Hlavní diagnostické znaky se prakticky shodují s DSM-V-TR, stejně tak jako vodítka pro rozlišení SIP od primární psychózy. I dle ICD-11 by se měl specifikovat vzorec užívání dané látky, který SIP předcházel, tedy např. epizoda škodlivého užívání, škodlivé užívání, či závislost. Symptomy SIP dle autorů obvykle vymizí samovolně po vysazení látky, avšak u látek s delším abstinenčním syndromem může přijít SIP později a i déle trvat.

3.1.3. Charakteristické symptomy konkrétních SIP

V běžné praxi uživatelé často kombinují užívání vícero PL, takže může být těžké určit, která látka psychózu vyvolala; navíc individuální zkušenosti s psychózou jsou velmi rozmanité. I přesto se ale zdá, že u psychóz vyvolaných různými látkami lze pozorovat určité charakteristiky. Například **metamfetaminem** indukovaná psychóza (MP) se typicky projevuje paranoiditou a persekucními bludy (přesvědčení o pronásledování, spiknutí, něčím cíli poškodit vlastní osobu) (Voce et al., 2019). Častý je také referenční blud, kdy osoby věří, že vnější okolnosti nesou specificky pro ně zvláštní význam, nebo intrapsychické halucinace a blud vysílání, ovlivňování či čtení myšlenek; taktéž dezorganizace chování či zmatená řeč jsou běžné (Chen et al., 2003). Z halucinací jsou dle autorů nejčastější sluchové, které zažívá až 85 % pacientů. **Kokainem** vyvolaná psychóza (KOKP) se projevuje paranoidními persekucními bludy, sluchovými i zrakovými halucinacemi a dezorganizovaným chováním (Fiorentini et al., 2021). Sabe et al. (2021) taktéž poukazují na nápadně vyšší míru zrakových halucinací a také hmatových halucinací, které vedou až k bludu parazitózy, tedy k přesvědčení, že kůži napadly drobné organismy. Psychóza indukovaná **konopím** (KONP) se podle Chopry a Smitha (1974) projevuje nejčastěji jako náhlá zmatenost spojená s bludy, dezorientace, depersonalizace,

amnésie, emoční labilita, vizuální halucinace či paranoia a výrazná úzkost. Taktéž D'Souza et al. (2009) shrnují případové studie či anekdotické důkazy o časté depersonalizaci, derealizaci, paranoii, referenčních bludech, dezorganizovaném myšlení a sluchových i zrakových halucinacích u KONP. **Alkoholem** vyvolaná psychóza (AP), neboli tzv. alkoholová halucinóza, je (jak název napovídá) typická zejména sluchovými halucinacemi v podobě ponižujících a kritizujících hlasů a persekučními bludy (Jordaan & Emsley, 2014). Dle autorů ji lze od deliria tremens odlišit tím, že je při ní zachováno jasné vědomí, nevzniká na ni amnézie, nebo tím, že při deliriu jsou více prominentní zrakové halucinace a také psychomotorický neklid. Za zmínění stojí také **psychedelika**, která přirozeně navozují stavy podobné psychóze, jako halucinace, mystické zážitky či změny v percepci a emocích. Směrodatným ukazatelem pro diagnostiku SIP proto by měla být vyšší než obvyklá intenzita či doba trvání účinků silný distres. Častěji než o SIP se u psychedelik mluví o „persistentní poruše vnímání po halucinogenu“ (*hallucinogen persisting perception disorder*, HPPD), kterou rozeznávají manuály ICD-11 (WHO, 2019) i DSM-V-TR (APA, 2022). Ty se vyznačují po vystřízlivění znovu prožívanými percepčními symptomy podobnými intoxikaci, které jedinci způsobují distres. Nakonec je důležité rozlišovat mezi psychedeliky vyvolaným patologickým procesem a tzv. psychospirituální krizí, která se objevuje v rámci přirozeného psychického procesu integrace nadměru neobvyklých zážitků zprostředkovaných psychedeliky. Tato krize se může projevovat pozměněnými stavy vědomí či emočními, percepčními či psychosomatickými znaky, ale při správném rozpoznání a neinvazivním (nefarmakologickém) ošetření může vést ke zdravému osobnostnímu růstu (Grof & Grof, 1986).

3.2. Neurobiologie vybraných substancemi indukovaných psychóz

Zásadním etiologickým faktorem pro vyvolání SIP jsou užívané psychoaktivní látky. Dle ICD-11 (WHO, 2019) mohou psychotickou poruchu vyvolávat téměř všechny užívané PL: alkohol, konopí, syntetické kanabinoidy, opioidy, sedativa, hypnotika a anxiolytika, kokain, stimulanty (amfetaminy, metamfetamin či metkatinon), syntetické katinony, halucinogeny, těkavé inhalaty, MDMA a MDA, disociativa (ketamin či fencyklidin (PCP)) či další specifikované či nspecifikované látky. Zde budou představeny účinky vybraných látek a mechanismus, jakým mohou vyvolávat psychózu.

3.2.1. Metamfetaminem indukovaná psychóza (MP)

Metamfetamin je agonistou receptorů pro noradrenalin, dopamin a serotonin, neboť působí na jejich přenašeče (DAT, NET, SERT, VMAT-2) a zvyšuje tak jejich

vyplavování, částečně také blokuje jejich zpětné vychytávání a snižuje jejich metabolismus blokováním monoaminové oxidázy (Cruickshank & Dyer, 2009). Takto aktivuje mesolimbické, mesokorikální a nigrostriatální dopaminergní dráhy a vyvolává výrazně euforické a odměňující pocity; noradrenergním působením v bazálním předním mozku, hipokampu a PFC zvyšuje arousal a pozornost, konsolidaci paměti či kognitivní zpracování; serotonergní působení pak zvyšuje libido a sebevědomí, snižuje apetit či vnímání bolesti a zlepšuje náladu či vyšší kognitivní funkce (Courtney & Ray, 2014). Působením na adrenergní a noradrenergní systém metamfetamin stimuluje sympatický nervový systém se všemi jeho projevy (Panenka et al., 2013).

Užívání metamfetaminu, obvykle s vysokou frekvencí, mírou a dobou užívání, je základním etiologickým vlivem pro vznik metamfetaminem indukované psychózy (MP) (Chiang et al., 2019). Metamfetaminem způsobená neurotoxicita způsobuje dysregulaci v hladinách neurotransmiterů, což v souladu s neurotransmitterovou hypotézou vzniku schizofrenie (viz kapitola 2.3.3.) může vést k vyvolání MP (Castner & Goldman-Rakic, 1999). Podle Hsieh et al. (2014) v konečném důsledku vzniká MP kaskádou dějů vedoucích k poškození kortikálních interneuronů: nadměra dopaminové stimulace vede ke změnám v hustotě a funkci receptorů v dopaminergních drahách a ke zvýšenému vyplavování glutamátu v kortexu, kde jsou tímto poškozovány a ztráceny GABA interneurony skrze narušení jejich NMDA receptorů, a tak dochází ke glutamátové dysregulaci v kortexu a narušení thalamokortikálních signálů, což se projevuje právě psychotickými příznaky. GABA neurony jsou také důležité pro tzv. senzomotorický gating, tedy schopnost inhibovat reakci na nadbytečné či irelevantní podněty, což se projevuje jako pozitivní i kognitivní symptomy (Arai et al., 2008). S psychotickými symptomy je také spojována tzv. behaviorální senzitivace – mechanismus, při kterém opakované podávání stimulantů vede k vypotřebování dopaminu či poškození mechanismu jeho přenosu, což vede k hypodopaminergnímu stavu, a tudíž k negativním psychotickým symptomům, jako ztráta motivace, plochá afektivita aj. Následně je systém zvýšeně senzitivní k dopaminu a jeho administrace rychle vede k pozitivním psychotickým příznakům (Shin et al., 2017).

Mezi další etiologické příčiny MP může patřit i metamfetaminem způsobený oxidativní stres, zánět a následná neurodegenerace (Chiang et al. 2019). Grant et al. (2012) taktéž shrnují, že za MP stojí jisté genetické faktory, které tuto diagnózu propojují i se schizofrenií. Podle nich mezi ně patří určité jednonukleotidové polymorfismy, polymorfismy v počtu tandemových repetit, či inserce a delece; konkrétní

geny spojované s touto psychózou jsou potom např. gen pro D-aminokyselinový aktivátor oxidázy (DAOA), dystrobrevin vázající protein 1 (DTNBP1) či Frizzled 3 receptor (FZD3). I pro tyto společné genetické faktory autoři Bramness et al. (2012) navrhují, že MP a schizofrenie leží na stejné škále v rámci modelu vulnerability a stresu, kde výsledný součet obou těchto faktorů vede k té či oné diagnóze (Obrázek 4). Mezi další rizikové faktory patří vyšší skóry v premorbidních škálách schizoidních a schizotypálních rysů, vyšší míra depresivity, častější závislosti na alkoholu, antisociální porucha osobnosti či diagnóza schizofrenie v rodině (Chen et al., 2003).

3.2.2. Konopím indukovaná psychóza (KONP)

Hlavní účinná látka konopí Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) agonisticky působí na endokanabinoidní systém, který sestává ze sítě receptorů, zejména CB₁ a CB₂, signálních molekul a enzymů, jehož hlavními funkcemi je udržet homeostázu CNS, kognitivní či motorické funkce a mnoho jiných. Hlavním účinkem THC je agonistické působení na presynaptickém CB₁ receptoru na GABA a glutamátových neuronech, což vede ke kaskádě reakcí s dalšími systémy – pro rekreačním užívání, ale i rozvoj psychózy je důležitý zejména vliv na zvýšenou mezolimbickou dopaminergní signalizaci (Bloomfield et al., 2014). CB₁ receptory jsou rozmístěny po celé CNS, a proto jsou i účinky THC bohaté: v nucleus accumbens je vyvolávána euforie, v neokortexu pozměněné vnímání a úsudek, v míše analgetické účinky, v mozečku narušená koordinace pohybů, v hypothalamu zvýšený apetit a mnoho dalších (Mouhamed et al., 2018). Konopí působí i na systémy kardiovaskulární, respirační či imunitní (Ashton, 2018).

Konzumace konopí může vést k přechodným psychotickým symptomům a konopím indukované psychóze (KONP), které je ale potřeba odlišovat od rozvoje schizofrenie, ke kterému může konzumace konopí přispět (viz kapitola 2.3.4.). D'Souza et al. (2009) jmenují několik mechanismů, kterými může konzumace konopí vyvolávat psychotické symptomy: zásadní je již zmíněná kaskáda reakcí vedoucí k nadměrnému vyplavování dopaminu v mezolimbické dráze. Stimulace dopaminergních neuronů v prefrontálním kortexu (PFC) může stát za kognitivními symptomy, neboť zde dochází k nespecifické aktivaci či zhoršené integraci vstupů, a tudíž zhoršeným kognitivním funkcím. K produkci psychotických symptomů může dle autorů přispět i vliv aktivace CB₁ receptorů na GABA neuronech v hipokampu či neokortexu, kde se snižuje přenos GABA a dochází k disinhibici aktivity pyramidálních buněk. Tyto buňky hrají roli v synchronizaci gamma vln (40 Hz), které propojují sensorické percepce a zajišťují

kognitivní funkce, takže desynchronizace může vést k narušení paměti, asociativních procesů či gatingu senzomotorických informací, tedy vyfiltrování nadbytečných stimulů. Také glutamát, jehož synaptický přenos je kanabinoidy snižován, může vést k narušení gatingu sensorických informací, což ve výsledku může představovat psychotické symptomy.

Mezi další etiologické faktory KONP patří genetická zátěž: mezi geny spojenými rozvojem KONP se opakovaně potvrzují gemy COMT, DRD2, DAT či AKT1, které jsou zapojené v činnosti dopaminových drah (Carvalho & Vieira-Coelho, 2022). Rizikovým faktorem pro rozvoj KONP jsou obecné predispozice pro rozvoj psychózy charakterizované diagnózami schizofrenního spektra v rodině (Arendt et al., 2008) předchozí paranoidní ideací či psychoticismem (Henquet et al., 2005), nebo schizotypálními rysy (Barkus & Lewis, 2008). Je otázkou, zda v těchto případech konopí spíše nespouští primární psychotický proces. Houston et al. (2008) taktéž navrhuje, že užívání konopí může mediovat či zesilovat vliv dětského traumatu, například sexuálního zneužívání, na rozvoj psychózy, a to opět vlivem těchto faktorů na dopaminergní systém.

3.2.3. Kokainem indukovaná psychóza (KOKP)

Kokain působí podobně jako metamfetamin, tedy jako nespecifický inhibitor zpětného vychytávání monoaminů a zvyšuje tak hladiny dopaminu, noradrenalinu či serotoninu; tudíž i vlivy kokainu na psychiku a organismus jsou velmi podobné (Sabe et al., 2021). Podle některých studií se až u poloviny uživatelů kokainu rozvinou psychotické příznaky (Thirthalli & Vivek, 2006). Mezi mechanismy vzniku kokainem indukované psychózy (KOKP) patří excesivní hladiny monoaminů, zejména dopaminu, který je ve vysokých dávkách spojován s agresivitou, halucinacemi či bludy (Tang et al., 2014). I u kokainu se dle autorů uplatňuje výše zmíněná behaviorální senzitivizace, která se projevuje zvýšenou reakcí na některé efekty stimulantů (zejména schopnost produkovat psychotické symptomy) po jejich intenzivním užívání.

Stejně jako u ostatních látek, i u kokainem indukované psychózy (KokP) je implikována genetická vulnerabilita. Např. gen pro dopaminový přenašeč DAT či gen DBH jsou spojovány s predispozicí k paranoidním účinkům kokainu, dalšími zkoumanými geny jsou potom COMT či DRD2 (Roncero et al., 2014). Tito autoři jmenují i další rizikové faktory pro vznik KokP: kromě brzkého počátku, délky a intenzity užívání kokainu jsou to komorbidity z okruhu dalších poruch užívání PL, diagnóza ADHD, poruchy osobnosti, náchylnost k psychotickým symptomům, či mužské pohlaví.

3.2.4. Alkoholem indukovaná psychóza (AP)

Alkohol je depresant CNS, který vychyluje rovnováhu mezi inhibičními a excitatorními neurotransmisí v mozku. Jak vysvětluje Valenzuela (1997), krátkodobé účinky alkoholu jsou inhibiční: působením na GABA_A receptory zvyšuje alkohol sedativní a anxiolytické účinky inhibičních neurotransmiterů GABA, glycinu či adenosinu, a inhibiční účinky excitatorního glutamátu či aspartátu na NMDA receptorech způsobuje otupělý stav mysli. Dalšími projevy jsou nezřetelná řeč, ztráta koordinace působením alkoholu na mozeček, ve vysokých dávkách stupor, koma až útlum dechového centra a smrt (Davies, 2003). Odměňující a euforické účinky jsou navozovány opět dopaminergním systémem, který je stimulován přes glutamátové receptory, avšak roli zde hrají i endogenní opiáty, serotonin či GABA. Inhibičnímu vlivu alkoholu se mozek přizpůsobuje, a tak při dlouhodobějším užívání a následném vysazení alkoholu převažují excitatorní mechanismy a nastává úzkost, křeče a delirium (Valenzuela, 1997).

Alkoholem vyvolaná psychóza (AP) je známější pod názvem alkoholová halucinóza, která se objevuje v rámci abstinčního syndromu a je odlišnou diagnostickou jednotkou od deliria (Skryabin et al., 2023). Autoři shrnují, že příčinami alkoholových halucinací jsou, obdobně jako u jiných SIP, dysfunkce v dopaminergním a serotoninergním systému, které jsou nadměrně stimulovány, dále také vyklonění rovnováhy ve směru excitatorních neurotransmiterů glutamátu a aspartátu po vysazení alkoholu, či poškození sluchových a sensorických drah chronickým užíváním alkoholu. Dalšími mechanismy, které však dle autorů nejsou jednotně potvrzovány, může být dysfunkce metabolismu v thalamu či abnormální prokrvení některých částí mozku. Rizikovými faktory vzniku AP jsou dle autorů brzký věk nástupu závislosti na alkoholu, nízký socioekonomický status, rodinná zátěž poruch spojených s užíváním alkoholu a jiné duševní poruchy. Jordaan a Emsley (2014) uzavírají, že ačkoliv byly provedeny některé studie, které prokazovaly vztah mezi onemocněními schizofrenního okruhu v rodině a rozvojem AP, obecně výzkum v tuto chvíli spíše naznačuje, že mezi AP a schizofrenií neexistuje genetické spojení a AP je zcela samostatnou diagnostickou jednotkou.

3.3. Neurobiologické markery

Z výše představených mechanismů vzniku jednotlivých SIP je patrné, že tyto patologické neurobiologické procesy jsou v mnohém podobné schizofrenii: zejména dysfunkce dopaminergních systémů, kde zvýšeně působí dopamin, hypofunkce NMDA receptorů v PFC a následná zvýšená glutamátová signalizace, která časem poškozuje

kortikální GABAergní interneurony, což může narušovat thalamokortikální signalizaci a vést k psychóze (Hsieh et al., 2014).

Taktéž na genetické úrovni je riziko pro SIP často spojováno s rizikem pro rozvoj schizofrenie. SIP je spojována s jednonukleotidovými polymorfismy, se kterými je spojována i schizofrenie, přičemž pouhá přítomnost závislosti bez psychotických symptomů tyto genetické podobnosti se schizofrenií nesdílí (Ikeda et al., 2013). Konkrétní geny zkoumané např. u metamfetaminem vyvolané psychózy, které jsou taktéž spojovány s rozvojem schizofrenie, jsou geny DAOA, DTNBP1 či Frizzled 3 (Grant et al., 2012).

Neurovizuální metody přinášejí také informace o změnách mozku, které jsou podobné pro SIP a schizofrenii. Je to například právě změna ve funkci striata, kde je jsou nižší úrovně markerů dopaminové aktivity (Hsieh et al., 2014). Ačkoliv několik post-mortem či PET studií u chronických uživatelů prokázalo snížené hladiny dopaminu a jeho přenašeče DAT ve striatu i v jiných částech mozku (Shin et al., 2017), dle Volkow et al. (2001) se s dlouhodobou abstinencí (více než 6 měsíců) hladiny přenašečů dopaminu ve striatu zvýšily až o 19 %, avšak obdobné zlepšení nebylo možné pozorovat v neurokognitivních testech. Dle studie Melegy et al. (1997) se striatum u SIP díky neurochemické plasticitě regeneruje a funkce dopaminergních drah se může zotavit.

Chung et al. (2010) u uživatelů metamfetaminu také za pomoci SPECT měření našli snížený průtok krve v některých oblastech mozku, jako ve striatu, thalamu, cingulu či PFC. Autoři Howells et al. (2014) shledali, že chroničtí uživatelé metamfetaminu mají sníženou neuronální integritu zejména v levém anteriorním cingulárním kortexu a pravém dorsolaterálním prefrontálním kortexu. Uživatelé kokainu, u kterých se vyvinula psychóza, ve studii Williho et al. (2016) měli narušené funkce subkortikální šedé hmoty (signifikantně menší objem thalamu a levého hipokampu) ve srovnání s uživateli bez psychózy a ve studii Williho et al. (2017) se u osob s KOKP prokázalo snížení regionální konektivity bílé hmoty (ve frontothalamické, frontotemporální a interhemisferických drahách), což jsou podobné výsledky, které se ukazují i u schizofrenie.

Taktéž na úrovni evokovaných potenciálů sdílí SIP se schizofrenií některé charakteristiky. Uživatelé s MP vykazují sníženou amplitudu a zvýšenou latenci P300 ve frontálním a centrálním regionu, což může odrážet změny nervového systému, které přetrvávají i po odeznění SIP (Akira et al., 1994). U uživatelů kokainu se zdá být zvýšená vulnerabilita k rozvoji psychózy, pokud se u nich objevují deficity v potenciálu P50 (tedy snížená schopnost senzorického gatingu) či pokud mají prodlouženou latenci

v potenciálech P50, N100 či P200 (Roncero et al., 2014). Taktéž chronické užívání konopí se může projevit narušením schopnosti potlačit potenciál P50; studie potenciálu P300 u chronických uživatelů konopí zatím nenacházejí konsenzus (Radhakrishnan et al., 2014).

3.4. Epidemiologie SIP

Na následujících řádcích bude představena prevalence užívání vybraných PL dle Souhrnné zprávy o závislostech v České republice v roce 2021 (Chomynová et al., 2022) a odhady výskytu přechodných psychotických poruch jimi vyvolaných dle zahraničních studií. Obecně APA (2022) uvádí, že 7-25 % osob s první epizodou psychózy je diagnostikováno substancemi indukovanou psychózou, neuvádí však informace o dalším průběhu, případné konverzi do primární psychotické poruchy.

Alkohol je v České republice hned po tabáku nejhojněji užívanou psychoaktivní látkou – rizikově ho užívá 17-19 % dospělé populace a odhadem 11 % osob starších 15 let splňuje diagnostická kritéria pro závislost na alkoholu, přičemž výskyt škodlivého pití alkoholu je dlouhodobě 2-3x vyšší mezi muži (Chomynová et al., 2022). Psychotické symptomy dle různých studií zažívá 0,4 – 12,4 % pacientů se závislostí na alkoholu (Jordaan & Emsley, 2014). Dle Soyky et al. (1988) je ale jen asi třetina těchto symptomů zapříčiněna AP, zbytek je dle nich součástí abstinenčního deliria. Podle Perälä et al. (2010) je celoživotní prevalence AP 0,41 %, přičemž dle autorů je naprostá většina osob zasažených AP mužského pohlaví, a nejvyšší prevalence je ve skupině 45-54 let. I dle Soyky et al. (1988) je u mužů až 3,5x vyšší prevalence AP, než u žen.

Míra užívání nelegálních drog je v České republice nejvyšší mezi mladými dospělými (15-34 let) a 2-3x vyšší mezi muži (Chomynová et al., 2022). Konopí představuje nejčastěji užívanou nelegální PL v ČR, zkušenost s ním má přibližně čtvrtina osob starších 15 let, rizikově konopí užívá odhadem 400 tisíc dospělých obyvatel. Psychotické symptomy se podle Wilkinsona et al. (2014) objeví u 20-50 % uživatelů, avšak toto číslo zahrnuje jak projevy intoxikace, přechodné, i následně trvalé psychotické poruchy, do které podle autorů přejde až polovina osob hospitalizovaných s KONP. Různé studie odhadují, že zkušenost s přechodnou KONP má zhruba 1-11 % uživatelů (Fiorentini et al., 2021). Psychóza po užití konopí je častější u mužů, jejichž poměr mezi hospitalizovanými pro KONP byl ve studii Arendta et al. (2005) až 82 %.

Pro substancemi navozenou psychózu je velmi relevantní PL metamfetamin. V České republice má zkušenost s amfetaminy (vč. metamfetaminu) asi 3 % populace, rizikově potom užívá metamfetamin odhadem 33 tisíc osob. Vallersnes et al. (2016)

odhadují, že u cca 11 % uživatelů metamfetaminu se rozvinou psychotické příznaky, avšak upozorňují na obtížnost rozlišení od akutní fáze schizofrenie spojené s užíváním metamfetaminu. Gan et al. (2018) shledali prevalenci MP 37,1 % přičemž 76 % z nich byli muži. Taktéž ve studii Chena et al. (2003) trpěli MP až 3x více muži než ženy.

S kokainem má v České republice zkušenost zhruba 3 % osob starších 15 let, přičemž prevalence jeho užívání v posledních letech mírně roste. Ve studii Roncera et al. (2014) vykazovalo 40,6 % uživatelů závislých na kokainu symptomy KOKP. Thirthalli a Benegal (2006) shrnují, že studie z klinického prostředí i běžné populace uvádějí, že paranoidní bludy či halucinace zažije více než polovina uživatelů kokainu. I u tohoto druhu psychózy je mužské pohlaví rizikovým faktorem (Tang et al., 2014).

3.5. Průběh onemocnění

Mezi definice SIP patří absence znaků primární psychotické poruchy před započítáním užívání PL, tedy absence prodrom. Někteří autoři zahrnují předchozí náchylnost k psychotickým prožitkům, jako např. paranoidní ideace či rys psychotismu (Henquet et al., 2005), či schizotypální rysy osobnosti (Barkus & Lewis, 2008) jako rizikový faktor rozvoje SIP, avšak v takových případech je otázkou, zda se nejedná spíše o prodromy primární psychózy, kterou poté PL spustí. Rozdíly mezi SIP a primární psychózou stírá i model autorů Bramness et al., (2012) (Obrázek 4), dle kterého jsou SIP a primární psychóza dynamicky propojeny modelem vulnerability a stresu.

Pokud ale vycházíme z předpokladu, že SIP je samostatná nosologická jednotka, pro kterou je užívání PL nutným a postačujícím spouštěcím faktorem, pak onemocnění propuká v rámci intoxikace PL, nebo v případě alkoholu, sedativ, hypnotik či anxiolytik i v rámci abstinenčního syndromu (APA, 2022). Autoři uvádí, že u každé z látek se doba nástupu může lišit: mezitím co u amfetaminů, kokainu či konopí může postačit jediná silná dávka, aby se symptomy vyvinuly do několika minut, u alkoholu nastupují symptomy typicky až po dlouhodobém intenzivním užívání. Dle Chianga et al. (2019) se první psychóza u uživatelů metamfetaminu objeví dle různých studií průměrně po 1,7-5,2 letech od počátku užívání. Symptomy se poté mohou vyvinout v rozmezí 1-5 dnů intenzivního užívání (Edwards & Mooney, 2014). Při první epizodě se symptomy mohou vyvíjet postupně: nejprve se objevují neurčité bludné myšlenky či nálady, které nakonec přejdou v silné bludy a halucinace; v dalších epizodách mohou přicházet silné příznaky ihned (Ujike & Sato, 2006). Velmi podobný vzorec nástupu má i KOKP: i u něj přichází psychóza v závislosti na velikosti dávky a době užívání (Thirthalli & Benegal, 2006). Ve

studii Deby a Batkiho (2000) byly osoby s KOKP hospitalizovány v průměru po 3,4 dnech užívání v posledním týdnu a 11 dnech v posledním měsíci, přičemž u některých se KOKP vyvinula po prvním užití a u některých až po 28 letech užívání. V případě konopí zaznamenali Chopra et al. (1974), že KONP propukla u uživatelů nejčastěji velmi náhle po užití velkého množství, přičemž u některých to bylo při prvním užití, u některých více než roce. Doba do propuknutí první KONP se výrazně zkracuje s nižším věkem započetí užívání konopí a dlouhodobější a intenzivnější konzumace (Henquet et al., 2005). U alkoholu nastupují symptomy akutně pouze po delší době intenzivního užívání, a to jak v rámci intoxikace, tak v rámci abstinčního syndromu (Tsuang et al., 1994).

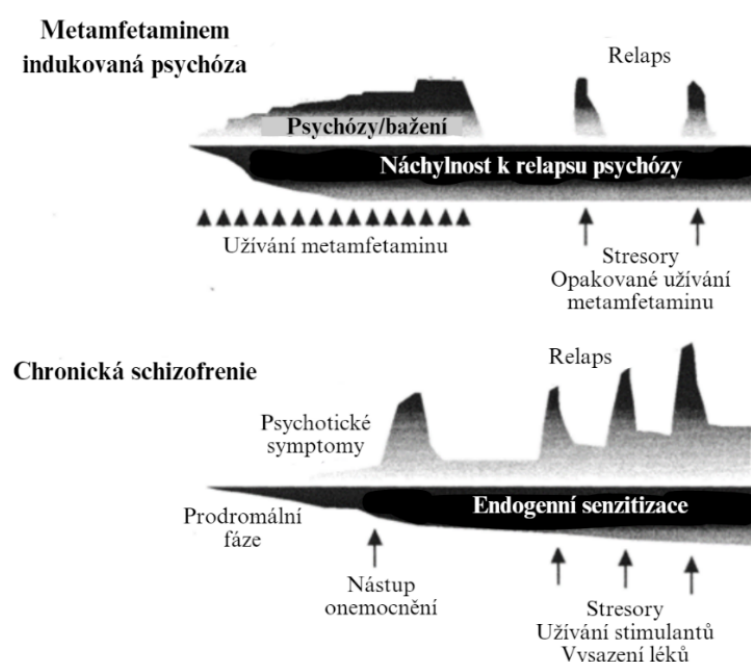
Doba trvání příznaků SIP je dle DSM-V-TR poměrně krátká a sama či po antipsychotické farmakoterapii při abstinenci od PL odezní do několika dní až týdnů, ačkoliv pokud není zahájena abstinence ani léčba, může se objevovat tak dlouho, dokud pokračuje užívání PL (APA, 2022). Pokud psychóza přetrvává více než měsíc od vysazení látky či odeznění abstinčních syndromů, považují to autoři za možný důkaz pro primární psychotickou poruchu. WHO (2019) v ICD-11 ale upozorňuje, že abstinční syndrom může u některých látek trvat poměrně dlouho (např. i více než týden u alkoholu či u sedativ, u konopí 1-3 týdny), a proto se i psychotické symptomy mohou objevit až za delší dobu po vysazení látky a také déle trvat. Taktéž Edwards a Mooney (2014) upozorňují, že existuje i množství literatury, které poukazuje na přetrvávání symptomů po podstatně delší dobu, od několika měsíců až po roky. Tento jev lze dle autorů vysvětlit dvěma způsoby – buďto SIP mohou přetrvávat podstatně déle, než po dnes uznávanou hranici 1 měsíce, nebo se zde jedná o spuštění primární psychózy, která byla do počátku užívání nerozpoznána. Taktéž Ujike a Sato (2004) upozorňují, že metamfetamin postupně zvyšuje vulnerabilitu k relapsu psychózy a tato vulnerabilita může přetrvávat po mnoho let (Obrázek 5). Projevuje se nejen citlivostí na menší dávky (behaviorální senzitivace) a zkrácenou latencí mezi opakovaně započatým užíváním a projevy psychózy, ale zvyšuje i pravděpodobnost propuknutí psychózy při pouhé konzumaci alkoholu, nedostatku spánku či psychosociálních stresorech. Taktéž doba trvání psychózy se s opakovanými epizodami prodlužuje. Studie Manschrecka et al. (1988) zaměřující se na KOKP ukazuje, že průměrná doba trvání příznaků byla 16 dní (od 1 do 60 dní). Roncero et al. (2012) shrnují, že KOKP ustoupí v rozmezí 1-2 dnů obvykle sama, avšak některé negativní symptomy mohou přetrvávat déle. I na kokainu se vytváří behaviorální senzitivace, takže se psychózy později vrací i po menších dávkách (Thirthalli & Benegal, 2006). V případě

konopí autoři Chopra et al. (1974) reportovali, že psychotické příznaky odezněly v rámci hodin až dní u osob, které neměly žádné předchozí psychické poruchy, v rámci několika dní až týdnu u osob, které měly nějaké psychiatrické potíže, a ve skupině osob, které měly předchozí psychotické zkušenosti byla téměř u všech nakonec udělena diagnóza schizofrenie. Dle Wilkinsona et al. (2014) odeznívá KONP poměrně rychle a bez opětovného užití konopí se nevrací, zároveň ale zmiňují několik longitudinálních studií, podle kterých je velké části osob původně diagnostikovaných s KONP přidělena později diagnóza schizofrenie. Nakonec AP dle Jordana a Emselyho (2014) při abstinenci odezní obvykle do několika týdnů a u někdy se nevrací ani navzdory pokračování v užívání alkoholu. U některých osob ale mohou halucinace přetrvávat i navzdory abstinenci a dle různých studií se u 5-30 % osob rozvine trvalá psychóza typu schizofrenie.

Dlouhodobý vývoj substancemi indukované psychózy je ovlivněn zejména užíváním PL, které samo o sobě vyžaduje největší klinickou pozornost. Jak bylo výše představeno, dlouhodobější a intenzivnější užívání PL vede k častějším a silnějším psychotickým epizodám, avšak psychotické příznaky mohou přetrvávat dlouhodobě i navzdory abstinenci. V ideálním případě dlouhodobé až celoživotní abstinence mají příznaky největší šanci na trvalý ústup, avšak při pokračování v užívání se příznaky mohou vracet a zůstává otázkou, kde leží hranice mezi opakovanými či protrahovanými SIP a spuštěním primární psychózy.

Obrázek 5

Srovnání dlouhodobé vulnerability k projevu psychózy u MP a schizofrenie



Pozn. Převzato z Ujike a Sato (2004).

4. Kognitivní funkce a kvalita života u SIP a schizofrenie

Tato práce se zaměřuje na kognitivní fungování u dvou výše představených diagnóz, schizofrenie a substancemi indukované psychózy (SIP). Kognitivní funkce tvoří důležitý základ pro fungování člověka v jeho prostředí, v každodenních aktivitách, v práci či v mezilidských vztazích. Deficity v kognitivních funkcích jsou však základním projevem psychotických onemocnění (McCutcheon et al., 2023) a představují pro tyto jedince výraznou zátěž, komplikující či znemožňující jim se plně realizovat v různých oblastech běžného života (Green et al., 2000; Kitchen et al., 2012). Zájem o výzkum kognitivních funkcí u psychóz v posledních dekáдах tedy narůstá nejen kvůli jejich vlivu na kvalitu života, ale také kvůli vyvíjení léčiv cílících na kognitivní deficity (Marder & Fenton, 2004), zkoumání endofenotypů psychóz (Braff et al., 2021) či porozumění neurovývojovým procesům vedoucím k psychóze (Cannon, 2015).

Dalším důvodem k zaměření se právě na kognici u těchto dvou diagnóz je oblast diferenciální diagnostiky mezi těmito dvěma onemocněními. Mezi zásadní výzvy patří fakt, že značný podíl osob se schizofrenií nadužívá psychoaktivní látky (PL), či u nich dokonce dochází k závislosti a trpí tudíž tzv. duální diagnózou (Rieger et al., 1990). Podle některých teorií (viz kapitola 2.5.4.) mohou PL dokonce schizofrenii spouštět či ji udržovat. PL jsou ale přirozeně hlavním etiologickým faktorem i u SIP, které mají ale zase nejistou prognózu s velkou mírou konverze do schizofrenie (Caton et al., 2005; Kittirattanapaiboon et al., 2010). Rozdíl v kognitivních deficitech by mohl odrážet rozdílnou etiologii těchto dvou onemocnění, a tudíž napomoci v diferenciální diagnostice.

4.1. Kognitivní funkce u schizofrenie

Deficit v kognitivních funkcích patří vedle pozitivních či negativních symptomů k hlavním projevům schizofrenie (Keefe & Harvey, 2012). Při představování dnešního pohledu na kognitivní funkce u schizofrenie je vhodné zmínit zásadní počín Národního institutu pro duševní zdraví Spojených států Amerických (*The US National Institute of Mental Health, NIMH*), který dal vzniknout iniciativě *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*, zkráceně *MATRICES* (Výzkum měření a léčby pro zlepšení kognice u schizofrenie), se záměrem podpořit farmakologický výzkum léčiv, která by cílila na kognitivní deficit u schizofrenie (Marder & Fenton, 2004). Autoři popisují, že běžná antipsychotika účinně pomáhají pacientům s pozitivními symptomy, avšak léčiva na ty negativní a kognitivní nejsou vyvíjena, ačkoliv právě tyto symptomy dlouhodobě nejvíce ovlivňují funkční kapacitu osob v běžném životě

(Green, 1996; Green, 2000). Zásadním úkolem iniciativy MATRICS proto bylo zjistit, které kognitivní funkce je relevantní zhodnocovat při výzkumu léčiv na ně cílených a vyvinout také baterii, která by tyto funkce validně měřila. Faktorové analýzy napříč studiemi replikovaly celkem sedm základních dimenzí kognitivního deficitu u schizofrenie (viz dále; Nuechterlein et al., 2004) a na základě těchto poznatků byla vyvinuta baterie MATRICS Consensus Cognitive Battery, MCCB (viz dále; Nuechterlein et al., 2008). Pacienti se schizofrenií skórují obecně v jednotlivých doménách kognitivních funkcí okolo 1 standardní odchylky (SD) hůře než zdraví jedinci a v kompozitních skórech, které bývají extrémnější než jejich jednotlivé komponenty, pak skórují až o 1,5-2 SD hůře (McCutcheon et al., 2023). Dále bude představen profil kognitivního deficitu u schizofrenie, metody jeho měření, jeho neurobiologický podklad také vývoj v jednotlivých fázích onemocnění.

4.1.1. Profil kognitivního deficitu u schizofrenie

Zásadní otázkou při zkoumání kognitivního deficitu u schizofrenie je, zda je vhodnější na něj nahlížet globálně, nebo ho diferenciovat na jednotlivé dimenze, a případně na jaké. Nakreslit pomyslnou dělicí hranici není vždy snadné: např. schopnost rychlosti zpracování sestává z funkcí nižšího řádu, jako např. reakční čas, ale může také odrážet deficity ve funkcích vyššího řádu, jako např. deficit v exekutivních funkcích, při kterém mohou jedinci k úlohám vyžadujícím rychlost zpracování přistupovat méně systematicky, což může ovlivnit výsledek (Knowles et al., 2015).

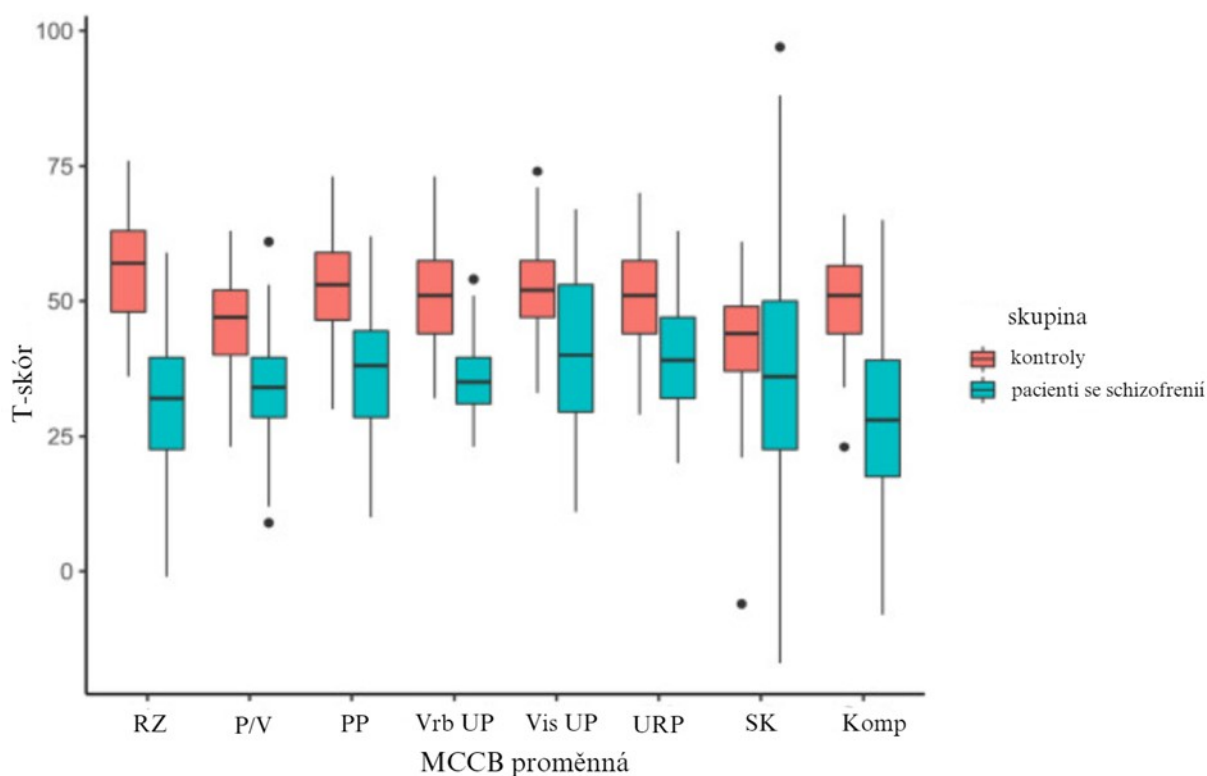
Tato práce bude problematiku nahlížet optikou iniciativy MATRICS, která došla k sedmi dimenzím, které jsou u schizofrenie nejvíce zasaženy: rychlost zpracování, pozornost/vigilance, pracovní paměť, verbální učení a paměť, vizuální učení a paměť, uvažování a řešení problémů a sociální kognice (Nuechterlein et al., 2004). Doména sociální kognice, ač není klasickou neurokognitivní funkcí, byla zahrnuta, neboť výrazně ovlivňuje schopnost těchto osob fungovat v každodenním životě (van Os et al., 2010). Burton et al. (2013) navrhují, že tyto domény se dají dále seskupit do tří vyšších faktorů, a to rychlosti zpracování, pozornosti/pracovní paměti a učení.

Nuechterlein et al. (2004) vysvětlují, že předchozí studie dělily kognitivní funkce rozličnými způsoby podle preferencí výzkumných týmů, a proto tento aktuální výčet stojí na konsenzu iniciativy, která se snaží co nejlépe reflektovat výsledky předešlého výzkumu, zahrnovat minimálně interkorelované dimenze, které taktéž vychází z předešlých velkých normativních studií (jako např. Wechslerovy paměťové škály III)

a které byly opakovaně replikovány; případně byly zváženy také jejich neurobiologické substráty a senzitivita na léčebné intervence. Pro srovnání existují i jiné způsoby, jak dělit kognitivní funkce u schizofrenie: např. autoři baterie *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*, zkráceně *BACS* (Krátké zhodnocení kognice u schizofrenie) Keefe et al. (2004) pracují s dimenzemi verbální paměť, pracovní paměť, motorická rychlost, verbální fluence, pozornost/rychlost zpracování a exekutivní funkce. Nyní budou představeny dimenze dle iniciativy MATRICS (Nuechterlein et al., 2004). Pro názornou vizualizaci profilu kognitivního deficitu u osob se schizofrenií je na Obrázku 6 možno vidět výsledky

Obrázek 6

Výsledky validační studie české verze MCCB: srovnání výkonů osob se schizofrenií a kontrol



Pozn. Převzato z Bezdíček et al. (2020). RZ = Rychlost zpracování, P/V = Pozornost/vigilance, PP = Pracovní paměť, Vrb UP = Verbální učení a paměť, Vis UP = Vizuální učení a paměť, URP = Uvažování a řešení problémů, SK = Sociální kognice, Komp = Kompozitní skór

validační studie baterie MCCB v českém prostředí (Bezdíček et al., 2020).

Rychlost zpracování je základní funkcí projevující se jako schopnost produkovat co nejvíce správných odpovědí na stimulus v omezeném čase (Salthouse, 1996). Měří se obvykle schopností rychle párovat čísla s přiřazenými symboly (Kódování symbolů), lokalizovat hledané symboly, identifikovat a propojit číslice a písmena na papíře či pojmenovat barvy (Nuechterlein et al., 2004). Autoři řadí do této dimenze i verbální

fluenci, tedy schopnost jmenovat co nejvíce slov dle počátečního písmena či kategorie v omezeném čase. Verbální fluence obvykle nebývá považována za projev rychlosti zpracování, avšak ve faktorových analýzách sytila nejčastěji právě tento faktor. Rychlost zpracování reprezentovaná kódováním symbolů je podle metaanalýzy Dickinsona et al. (2007) centrálním kognitivním deficitem u schizofrenie s velikostí účinku $g = -1.57$ (ve srovnání s ostatními dimenzemi, u kterých byla souhrnná velikost účinku $g = -0.98$) a která ovlivňuje také funkce vyššího řádu, jako například percepční procesy, kódování a vybavení při paměťových procesech aj. Podle autorů je tato dimenze vysoce senzitivní na mnoho neuropsychiatrických poruch včetně schizofrenie, ale nebyla zatím identifikována specifická struktura či funkce mozku, která ji zajišťuje. Podle Knowlese et al. (2010) je tato dimenze však zásadně negativně ovlivněna antipsychotickou medikací.

Pozornost/vigilance, autory Nuechterlein et al. (2015) specifikovaná jako udržená zaměřená pozornost (*sustained focused attention*), je schopnost udržet kontinuální, zaměřenou připravenost k detekování hledaného cíle a odpovědi na něj v déletrvajícím časovém úseku. Vhodným testem je tzv. Continuous Performance Task (CPT), první vyvinut autory Rosvold et al. (1956), při kterém jsou na obrazovce rychle prezentována problikávající čísla či písmena a jedinec musí odpovídat kliknutím na občasné cílové stimuly (např. rozmazaný symbol (*Degraded Symbol*, DS) či dvě opakující se čísla (*Identical Pairs*, IP)). Ačkoliv ve studiích Wechslerových inteligenčních a paměťových škál je někdy pozornost kombinována s pracovní pamětí v jediném faktoru, dle Nuechterleina et al. (2004) u pacientů se schizofrenií sytí výsledky testu CPT a testů na pracovní paměť dva oddělené faktory. Nuechterlein et al. (2015) prokázali velkou velikost efektu CPT-IP $d = 1.13-1.14$ pro rozlišení skupin schizofrenie a zdravých jedinců, a to napříč různými demografickými charakteristikami vzorku. Pozornost či vigilance je dle Nuechterleina et al. (2015) vhodným kandidátem při zkoumání endofenotypů schizofrenie (viz kapitola 2.2.1.) a tudíž její dědičnosti. I tuto dimenzi může dle autorů negativně ovlivňovat antipsychotická medikace či také kouření.

Pracovní paměť je krátkodobým, flexibilním a dynamickým zdrojem paměti, ve kterém jsou sensorické informace krátkodobě (v řádech sekund) podrženy a manipulovány, mezitím co probíhají různé neurokognitivní procesy jako např. učení či uvažování (Forbes et al., 2008). Od vlivné práce autorů Baddeleyho a Hitcha (1974) se do dnešní doby vyvinul model pracovní paměti do podoby sestávající ze 4 složek: centrální exekutiva, která kontroluje a reguluje kognitivní procesy; fonologická smyčka, která

krátkodobě uchovává zvukové nebo fonologické informace a manipuluje s nimi; vizuoprostorový náčrtník, který krátkodobě uchovává a zpracovává vizuální informace; a epizodický buffer, který je spíše pasivní a integruje jednotky vizuálních, prostorových a zvukových informací v časových sekvencích (Repovš & Baddeley, 2006). Zásadní oblastí pro funkci pracovní paměti je prefrontální kortex (PFC), zejména dorsolaterální, který hraje roli v narušení pracovní paměti, spolu s dysfunkčními prefrontálními GABA okruhy a synchronizacemi neuronálních sítí (Lett et al., 2014). Metody měření pracovní paměti zahrnují obvykle nutnost zapamatovat si např. prezentovaná čísla a písmena či prostorové konstelace a po krátké době je opakovaně vyvolat, příp. s nimi mentálně manipulovat, jako např. v rozsahu číslic (*Digit Span*) či v prostorovém rozsahu (*Spatial Span*) (Nuechterlein et al., 2004). Protože jak verbální, tak neverbální pracovní paměť jsou u osob se schizofrenií zasaženy a obvykle sytí jeden faktor a korelují spolu, rozhodli se je autoři zařadit do společné dimenze. Dle metaanalýzy Forbese et al. (2008) jsou mezi osobami se schizofrenií a zdravými osobami velikosti účinku u fonologické paměti mezi $d = 0.55$ a $d = 1.41$, u vizuoprostorové paměti mezi $d = 0.51$ a $d = 1.29$ a u exekutivní paměti mezi $d = 0.73$ a $d = 0.92$.

Verbální učení a paměť je součástí deklarativní epizodické paměti, která odráží schopnost zapamatovat si verbální informace, obvykle v podobě seznamu slov, párů slov, krátkého příběhu či sekvencí čísel, a ty poté vybavit či rozpoznat ihned či oddáleně po delší době (Nuechterlein et al., 2004). Neurobiologický podklad této funkce je v sítích PFC a mediálního temporálního laloku, kde hipokampus hraje významnou roli v kódování, ukládání i vybavování nových informací (Antoniades et al., 2018). Podle Snitze et al. (2006) je i tato dimenze vhodným kandidátem pro hledání endofenotypů a stanovování dědičného rizika schizofrenie. Iniciativa MATRICS zkoumala deficity v epizodické paměti u schizofrenie a došli k výsledku, že verbální a neverbální paměť sytí dva odlišné faktory, stejně tak jako je tomu u velkých normativních vzorků, a také že téměř polovina pacientů s deficitem v epizodické paměti má deficit pouze v jedné z dimenzí verbální/neverbální, a proto se rozhodli zkoumat je odděleně (Nuechterlein et al., 2004). Podle metaanalýzy Alemana et al. (1999) měly osoby se schizofrenií významné narušení verbální paměti s velikostí účinku u okamžitého vybavení $d = 1.27$ a oddáleného vybavení $d = 1.20$.

Vizuální učení a paměť, analogicky k verbální složce paměti, je schopnost zapamatovat si a následně vybavit či rozpoznat (ihned či oddáleně) vizuální, neverbální podněty, což je testováno nejčastěji nutností zapamatovat si tváře, rodinné scény,

neznámé figury či symboly (Nuechterlein et al., 2004). Tato funkce je u pacientů se schizofrenií obecně zkoumána méně a podle Snitze et al. (2006) se také nejeví tak narušena u příbuzných pacientů se schizofrenií, tudíž není tak hodným kandidátem na spolehlivý endofenotyp. Seidman et al. (2003) upozorňují na to, že deficity ve vizuální paměti mohou být u schizofrenie způsobeny nejen paměťovými deficity hipokampálního původu, ale i organizačními deficity spíše prefrontálního původu. Podle metaanalýzy Alemana et al. (1999) měly osoby se schizofrenií narušení vizuální paměti s velikostí účinku u okamžitého vybavení $d = 1.00$ a oddáleného vybavení $d = 1.09$.

Uvažování a řešení problémů, taktéž v některých studiích označované jako exekutivní funkce, je dle Orellany a Slachevsky (2013) kognitivní funkce vyššího řádu, která nám umožňuje volní kontrolu nad behaviorálními odpověďmi, jako např. plánovat, adaptovat se nečekaným okolnostem, dělat několik úloh naráz, integrovat vnější i vnitřní požadavky či regulovat sebe sama. Pro vykonávání své funkce potřebuje rozdělenou i udržanou pozornost či pracovní paměť, zároveň ale narušení v této doméně může ovlivnit výkon např. v paměťových testech (viz výše; Seidman et al., 2003). Podle Orellany a Slachevsky (2013) je tato dimenze nejvíce asociovaná s dorsolaterálním a ventrálním mediálním/orbitálním PFC a u schizofrenie dochází k jejímu narušení kvůli dysfunkci prefronto-striato-thalamické, prefronto-parietální a prefronto-temporální neuronální sítě. Tato dimenze se nejčastěji měří např. za pomoci Wiskonsinského testu třídění karet dle různých měnících se principů, doplňování řady vizuálních vzorů dle logického pravidla (Matrice), konstrukce vizuálního vzorce dle předlohy (Kostky), přesouvání koulí mezi kolíky s omezeným počtem tahů (Londýnská věž) a jiných komplexních úloh na řešení problémů (Nuechterlein et al., 2004). Dle metaanalýzy Johnson-Selfridgeové a Zalewské (2001) měly osoby se schizofrenií deficit v exekutivních funkcích ve srovnání se zdravými osobami o velikosti efektu $\Delta = -1.45$.

Sociální kognice byla dle autorů Nuechterlein et al. (2004) přiřazena až o něco později – nevyšla sice jako samostatný faktor při analýzách předchozích studií, avšak odborníci zabývající se schizofrenií sociální kognici často zmiňovali mezi dimenzemi, které by navrhovali zařadit do kognitivní baterie. Autoři vysvětlují, že protože byla tato doména poměrně novým trendem ve výzkumu schizofrenie, absence jejího faktoru v dosavadních studiích mohla odrážet spíše novost tématu nežli důkazy proti existenci této samostatné dimenze, a proto se rozhodli ji brát v potaz. Sociální kognice může působit jako mediátor mezi základními neurokognitivními funkcemi (např. percepce,

pracovní paměti) a schopností fungovat v každodenním společenském životě, což je zásadním argumentem pro její zkoumání (van Os et al., 2010). Protože ale není klasickou neurokognitivní funkcí, nýbrž komplexní funkcí vyššího řádu, je dle některých autorů vhodné ji oddělovat od „nesociální“ kognice jako samostatný faktor, což podporují i některé neurobiologické nálezy, jako např. aktivita default mode networku (Green et al., 2015). Definice této dimenze a hranic její působnosti je nelehká. Sociální kognice sestává z psychologických procesů, jakými jsou např. vnímání sociálních vodítek, sdílení zkušenosti, odvozování myšlenek a emocí jiných osob či kontroly emočních reakcí k jiným lidem, které nám všechny pomáhají vnímat, kódovat, uchovávat, vyvolávat a regulovat informace o nás samotných a jiných lidech a na základě toho se chovat (Green et al., 2015). Podle těchto autorů stojí za sociální kognicí oblasti mozku jako mediální PFC, fusiformní gyrus, superiorní temporální sulcus, temporoparietální junkce, amygdala a také např. oxytocin. Zkoumané subdomény sociální kognice a metody jejich měření jsou vysoce rozličné. Například emoční vnímání a zpracování lze měřit identifikací emocí v prezentovaných tvářích, teorie mysli je měřena za pomoci příběhů či konverzací, sociální percepce se projeví v testech identifikace interpersonálních vztahů na základě sociálních vodítek, atribuce zase za pomoci dotazníků s modelovými situacemi (Green et al., 2005). Dle metaanalýzy autorů Savla et al. (2013) skórují pacienti se schizofrenií hůře ve všech zkoumaných doménách sociální kognice s největší velikostí efektu pro teorii mysli ($g = 0.96$), emoční percepce ($g = 0.89$) či sociální percepce ($g = 1.04$). Dle Greena et al. (2015) je nutno diferenciovat mezi jednotlivými subdoménami, neboť některé se u schizofrenie zdají být více zachované, jako např. prožitek emocí, motorická rezonance (sdílení motorického stavu s protějškem) či sdílení afektu.

4.1.2. Měření kognice u schizofrenie a MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB)

K měření kognitivního deficitu u schizofrenie jsou používány různé nástroje. Například někdy je kognice měřena testy inteligence, jako např. Wechslerovou škálou inteligence pro dospělé (*Wechsler Adult Intelligence Scale*, WAIS; Wechsler (2008)), avšak její původní záměr je měřit intelektové schopnosti u zdravé populace, nikoliv kognitivní deficit u schizofrenie, a proto ho nemusí zcela validně měřit. Její délka může být pro osoby s touto diagnózou také dosti zatěžující. K měření paměti je možno používat Wechslerovu škálu paměti (*Wechsler Memory Scale*, WMS; Wechsler (2009)), avšak paměť není u schizofrenie jedinou zasaženou doménou, proto tato škála také není plně vyhovující.

Wilk et al. (2002) prokázali, že neuropsychologická škála RBANS (*Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*) je vhodnou a krátkou (30 min) metodou pro měření 5 domén zasažených u schizofrenie (okamžitá paměť, oddálená paměť, vizuoprostorové schopnosti, jazyk a pozornost), ačkoliv byla původně navržena pro využití u demence. Krátké posouzení kognice u schizofrenie (*Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*, BACS; Keefe et al. (2004)) je také krátká metoda, která navíc měří více domén než RBANS, je specificky sestavena pro schizofrenii a zaměřuje se zejména na ty domény, které jsou spojeny s funkčními výsledky, proto je metodou o něco vhodnější.

Zcela nejvhodnější pro tuto práci se ale zdá Kognitivní baterie konsenzu MATRICS (MATRICS Consensus Cognitive Battery, MCCB), která přesně kopíruje výše představených sedm domén, které byly podrobným zkoumáním shledány u schizofrenie jako nejvíce relevantní: rychlost zpracování, pozornost/vigilance, pracovní paměť, verbální učení a paměť, vizuální učení a paměť, uvažování a řešení problémů a sociální kognice. Při výběru testů pro měření těchto dimenzí se autoři Nuechterlein et al. (2008) shodli na 5 kritériích: 1) test-retestová reliabilita, 2) možnost opakovaného měření, 3) vztah k funkčnímu stavu, 4) potenciální změnitelnost v reakci na farmakologické působení a 5) praktičnost pro klinické hodnocení a snášenlivost ze strany pacientů. V první fázi sestavování baterie bylo evaluováno 90 testů, které splňovaly tato kritéria, z nichž bylo vybráno 36, které splňovaly časový limit pod 15 minut, neboť celková baterie podle autorů neměla přesahovat 90 minut trvání. Těchto 36 testů poté bylo odborníky z mnoha oblastí opět zhodnoceno s cílem zvolit 2-4 testy pro každou ze 7 domén, z čehož vznikla beta verze baterie MCCB, která zahrnovala 20 testů. Její psychometrické vlastnosti, vztah k funkčnímu stavu, praktičnost dle administrátorů a snášenlivost ze strany pacientů byly poté evaluovány v rámci MATRICS Psychometrické a Standardizační Studie, ze které vzešlo finálních 10 testů měřících 7 kognitivních domén (Nuechterlein et al., 2008). Tyto testy budou podrobně představeny v empirické části.

V druhé fázi MATRICS Psychometrické a Standardizační Studie byla baterie v této podobě standardizována a normována a byly sledovány vlivy věku, pohlaví a vzdělání na výkony (Kern et al., 2008). Jelikož baterie sestává z mnoha nezávisle vlastněných a vydávaných testů, bylo potřeba udělat normy z nového, jediného reprezentativního vzorku, kterému byla celá baterie administrována najednou jako celistvá jednotka – tzv. konormování jednotlivých testů (co-norming). Tento postup je důležitý, neboť původní normy jednotlivých testů, které jsou součástí baterie, vychází z různě velikých a složených

vzorků, tudíž není možné je srovnávat, a také protože jednotlivé testy se mohou samostatně chovat jinak než v rámci baterie. Díky této standardizaci a jednotným normám pro baterii MCCB je možné výsledky baterie klinicky interpretovat a komunikovat širší veřejnosti, srovnávat mezi různými klinickými hodnoceními, vytvářet profil kognitivního deficitu či získat kompozitní skór.

V České republice musela baterie projít taktéž určitým vývojem, než se mohla začít využívat. V úplných počátcích navrhovali někteří autoři sestavit baterii MCCB z testů, které byly v Česku v té době dostupné, standardizované a normované (Preiss et al, 2005, cit. dle Bezdíček et al., 2015). V takové baterii by např. doména mentální rychlosti byla hodnocena testem d2, verbální pracovní paměť subtestem Řazení písmen a čísel z WAISIII či neverbální paměť Reyovou-Osterriethovou komplexní figurou apod. Tyto testy jsou ale mnohdy zásadně odlišné od jejich analogů v původní baterii a takto sestavená baterie by nerespektovala výběr nejvhodnějších testů pro hodnocení kognitivních domén iniciativou MATRICS a ani by nebylo možné srovnávat ji s výsledky originální baterie ve výzkumu ani klinické praxi (Bezdíček et al., 2015). Z toho důvodu se tito autoři rozhodli požádat konsorcium MATRICS o legální výzkumnou licenci pro českou verzi a provedli adaptaci a pilotáž testů baterie MCCB do češtiny. U některých testů bylo možné převzít originální podnětový arch a bylo nutno adaptovat pouze instrukce a skórování, u některých bylo potřeba převést do češtiny i podnětový materiál, u testu HVLT-R dokonce bylo nutné provést frekvenční studii slov v češtině. Některé testy byly v Česku dostupné a mohly být plně využity. Výsledkem byla česká verze baterie MCCB plně shodná s originální verzí, s ověřeným převodem instrukcí a administrace a oficiálně schválená konsorciem MATRICS.

Autoři Bezdíček et al. (2020) následně provedli validaci a psychometrickou analýzu této české baterie. Na 67 pacientech se schizofrenií a 67 zdravých jedincích k nim párovaných na základě věku a vzdělání provedli analýzu diskriminační validity baterie MCCB, tedy její schopnost rozlišovat mezi pacienty a kontrolami. Využil i k tomu tzv. ROC (Receiver Operating Characteristic) analýzy, které produkují křivky, jež vyjadřují účinnost klasifikačního modelu na všech klasifikačních úrovních. Na těch je následně založena hodnota AUC (Area Under Curve, plocha pod křivkou) která vyjadřuje obecně schopnost binárního klasifikátoru zařazovat objekty do dvou skupin, v našem případě schopnost baterie MCCB zařazovat osoby do skupin zdravých osob a osob se schizofrenií. Mezi pacienty a zdravými jedinci byly ve všech 10 testech baterie statisticky významné rozdíly (všechny $p < .001$). ROC analýza ukázala, že průměrný T-skór celé baterie

(kompozitní skór) vykazuje obecně vyšší senzitivitu (schopnost testu zachytit případy, u kterých nemoc nastává), než jednotlivé testy samostatně, přičemž si stále zachovává vysokou specifitu (schopnost testu zachytit případy, u kterých nemoc nenastává): AUC pro kompozitní T-skór byla 0.902, 95% CI [0.848, 0.956]. Vyšší AUC měly jen celková doména Rychlosti zpracování (AUC=0.930, 95% CI [0.884, 0.975]) a doména Verbální paměti a učení (AUC=0.909, 95 % CI [0.857, 0.961]), ale i domény s nejnižší AUC dosahovaly hodnot nad 0.7, což je považováno za dobrou rozlišovací schopnost; pouze doména Sociální kognice nabyla hodnoty AUC=0.622, 95% CI [0.528, 0.717]), což je stále přijatelná hodnota. Následně byla provedena analýza vnitřní konzistence baterie, tedy byly spolu korelovány všechny její testy, která ukázala, že baterie jako celek, tedy kompozitní skór, je vhodným ukazatelem globálního kognitivního výkonu ($\alpha=0.85$, 95% CI [0.83, 0.88]). Klinicky relevantní je také fakt, že doména Rychlosti zpracování korelovala s měřítkem každodenního fungování (Personal and Social Performance (PSP) Scale; 0.52), avšak vztah mezi závažností psychiatrických symptomů měřených škálou PANSS (Positive and Negative Symptom Scale, Škála pozitivních a negativních symptomů) a výsledky měření MCCB byl až na korelaci PANSS negativních symptomů a MCCB Rychlostí zpracování (0.51) většinou nesignifikantní. Autoři nakonec provedli konfirmační faktorovou analýzu (CFA) na vzorku 220 zdravých osob, která ukázala, že při vynechání domény Sociální kognice je 6 faktorové řešení statisticky vhodnější než 1 a 3 faktorové řešení, avšak zařazení domény Sociální kognice nenarušilo faktorovou strukturu zbytku baterie ani nesnížilo fit (CFI, Comparative Fit Index). 6faktorový model by dle autorů mohl také přispět k diferenciální analýze neurokognitivního narušení u různých endofenotypů schizofrenie.

Posledním počinem českých autorů byla normativní studie na baterii MCCB na české populaci zdravých osob pro získání standardizovaných skóre z české verze baterie (Havlík et al., 2021). Takovýto postup je důležitý, neboť různé populace a různá jazyková vydání baterie mohou produkovat významně odlišné normální hodnoty. Lokální normy zvyšují přesnost diagnostických závěrů tím, že umožňují srovnat výsledek konkrétního jedince s normou jedinců, kteří s ním sdílí základní demografické ukazatele (národnost, pohlaví, věk, vzdělání). Věk měl dle očekávání signifikantní vliv na skóre ve většině kognitivních domén, největší potom v doménách Rychlosti zpracování a Uvažování a řešení problémů, avšak na rozdíl od originální baterie neměl vliv na Verbální paměť a učení a Sociální kognici, avšak obecně byl efekt věku v souladu s poznatky o projevech

normálního stárnutí v kognitivních funkcích. Vzdělání mělo vliv na Rychlost zpracování, Vizuální paměť a učení a kompozitní skóre. Muži měli lepší výsledky v doménách Pracovní paměti a Uvažování a řešení problémů, ženy byly naopak lepší ve Verbální paměti a učení a v Sociální kognici. Ve srovnání s původními normativními daty ze Spojených států Amerických se ta česká lišila signifikantně s malými až velkými efekty, s výjimkou Verbální paměti a učení. Největší rozdíly byly v doménách Pozornosti/vigilance a Sociální kognice, kde Češi skórovali výrazně hůře.

4.1.3. Neurobiologický podklad

Podle Tripathi et al. (2018) lze schizofrenii považovat za poruchu neuronálního vývoje, která může stát mimo jiné právě za kognitivními deficity. Toto tvrzení je v souladu s neurovývojovou teorií rozvoje schizofrenie (viz kapitola 2.2.2.). V rozvoji schizofrenie hraje roli široká paleta neurotransmiterů a mozkových okruhů představených v kapitole 2.2. a 2.3., jejichž nerovnováha v excitaci a inhibici kortikálních mikrookruhů může stát za kognitivními deficity (McCutcheon et al., 2023). Zásadním neurotransmiterem u schizofrenie je dopamin: ve striatu je ho nadbytek, což způsobuje pozitivní symptomy, které lze označovat za „stavové“ (*state*) aspekty psychózy, které se více mění v čase (Laruelle & Abi-Dargham, 1999). Podle Frankle et al. (2022) souvisí zvýšené hladiny dopaminu ve striatu s jeho deplecí v kortexu, kde dochází k hypodopaminergii, což je více stálý rys (*trait*) psychózy. Protože dopamin v kortexu za normálních okolností podporuje pozornost, pracovní paměť či exekutivní funkce, může jeho nedostatek stát za stálým deficitem v kognitivních funkcích (McCutcheon et al., 2023). Zásadní roli v pozornosti a paměti hraje podle autorů taktéž acetylcholin, jehož efekt je mediován nikotinovými a muskarinovými receptory, jejichž funkce je u schizofrenie narušena. Oba typy receptorů navíc ovlivňují GABA a glutamátový systém a tím i rovnováhu mezi kortikální excitací a inhibicí, která je u schizofrenie dle výsledků mnoha zobrazovacích metod narušena a způsobuje tak globální kognitivní dysfunkci na „systémové úrovni“ (McCutcheon et al., 2023). Autoři však také vysvětlují, že existují poznatky o konkrétních oblastech mozku zodpovědných u schizofrenie za konkrétní kognitivní deficity, jako například hipokampus a jeho role v paměti (Wegrzyn et al., 2022), takže neurotransmiterová nerovnováha a nerovnováha v excitaci a inhibici budou pravděpodobně v rámci kognitivních deficitů párovány se strukturálními abnormalitami (konektivitou či ztrátou šedé hmoty).

Zásadní oblastí pro kognitivní funkce je prefrontální kortex (PFC) s jeho spojeními s dalšími oblastmi, který hraje zásadní roli v exekutivních funkcích, pracovní paměti,

pozornosti, rozhodování, ale i emocích či sociálním chování (Sakurai et al., 2015). PFC dozrává poměrně dlouhou dobu, a tudíž je i období, ve kterém je citlivý na zásahy (genetického, environmentálního, zánětlivého či stresového charakteru) do svého vývoje, prodlouženo až do dospělosti. Konkrétní procesy, které mohou být v PFC u schizofrenie narušeny, jsou formování lokálních neuronálních okruhů a jejich dozrávání, rovnováha v excitaci a inhibici CNS, senzorický gating, konektivita a myelinizace, neuromodulace (regulace celých populací neuronů), či maturace neuronů (Sakurai et al., 2015). Všechna tato narušení se potom mohou kvůli různorodým funkcím PFC manifestovat jako různé kognitivní dysfunkce a pokud je mozek není schopen kompenzovat, může dojít k selhání komunikace v mozku a neuronální synchronizace (oscilace), což společně s hyperdopaminergním stavem může vést k psychóze (Uhlhaas, 2013).

Důležitou roli v kognitivní dysfunkci u schizofrenie může hrát také striatum a jeho napojení do kortexu. Jak bylo představeno v kapitole (2.2.3.), ve striatu dochází k hyperdopaminergnímu stavu, což může způsobovat nejen pozitivní příznaky, ale i ty kognitivní (Simpson et al., 2010). Striatum je anatomicky i funkčně propojeno s PFC a některé jeho uzly mohou být důležité pro zpracování informací kódovaných v PFC a pro následnou reprezentaci komplexních a integrovaných behaviorálních odpovědí, které mohou zahrnovat rozhodování či exekutivní funkce (Graybiel, 2008). Narušení spoju např. v „asociativním okruhu“ mezi dorsolaterálním PFC a dorsálním striatem může vést k narušení pracovní paměti. Taktéž pozornostní procesy mohou být narušeny skrze nucleus caudatus, který je součástí striata a který společně s PFC zajišťuje přesnost odpovědí a kognitivní kontrolu (Chudasama & Robbins, 2006). Simpson et al. (2010) dokonce navrhuje, že by striatum mohlo být primárním zdrojem kognitivní dysfunkce u schizofrenie, která se manifestuje skrze narušenou kooperaci striata s PFC.

4.1.4. Vývoj kognitivního deficitu u schizofrenie

Generalizovaný kognitivní deficit napříč všemi doménami je dle prospektivních studií možno spatřovat u jedinců, u kterých se později vyvine schizofrenie, již v dětském a adolescentním věku, což může odrážet jistou vulnerabilitu pro rozvoj schizofrenie, nebo přímý kauzální vztah; roli v tomto vztahu mohou hrát také intervenující proměnné, jako socioekonomický status, perinatální komplikace či úroveň vzdělání rodičů (MacCabe, 2008). Nedostatkem prospektivních studií je to, že se zaměřují spíše na inteligenci, což je méně přímé měřítko kognice než klasické neurokognitivní testy. Podle autorů ale nízká inteligence může přímo predisponovat k psychóze, neboť tito jedinci mohou být např.

méně rezistentní vůči bludným ideacím. Dle longitudinální studie Reichenberga et al. (2010), která sledovala osoby po dobu 30 let, se u dětí, u kterých se později rozvine schizofrenie, dá pozorovat statický deficit ve verbálním i vizuálním učení či řešení problémů a také se pomaleji vyvíjí v doménách rychlosti zpracování, pozornosti, vizuoprostorovém řešení problémů či pracovní paměti.

Fusar-Poli et al. (2012) se ve své metaanalýze zabývali kognicí u osob ve vysokém riziku psychózy. Ukázalo se, že v této populaci je oproti zdravým kontrolám signifikantní malý až střední pokles v obecné inteligenci ($g = -0.22$) i všech neurokognitivních doménách ($g = -0.34$), největší pak ve vizuální a verbální paměti, které spolu s exekutivními funkcemi, verbální fluencí a pracovní pamětí představovaly vulnerabilitu k psychóze; naopak v rychlosti zpracování nebyl souhrnně nalezen signifikantní pokles, avšak konkrétně test Kódování symbolů diferencioval mezi skupinami vysoce spolehlivě. Významný pokles byl i v sociální kognici ($g = -0.55$). Taktéž podle Bory et al. (2014) mají osoby ve vysokém riziku, u kterých později propukne psychóza, signifikantně větší narušení kognice, avšak velikosti efektu byly jen střední (okolo $d = 0.5$).

U skupiny vysokého rizika psychózy vidí Bora a Murray (2014) problematiku vysoké heterogenity – do studií jsou dle nich pravděpodobně zahrnovány osoby s pravými prodromy schizofrenie, s afektivními a jinými psychózami, s pravými psychózami s příznivým průběhem, či osoby, u kterých psychóza nikdy nepropukne. To je zásadním metodologickým problémem pro průřezové studie, které srovnávají osoby ve vysokém riziku psychózy a po první epizodě psychózy a které se snaží zodpovědět otázku, zda po první epizodě dochází k dalšímu poklesu kognitivních funkcí. Metaanalýzu takových studií provedli např. Mesholam-Gately et al. (2009), kteří došli k závěru, že osoby po první epizodě psychózy vykazují signifikantně větší zhoršení kognice než osoby v premorbidním stadiu, avšak sami upozorňují na problematiku průřezového designu. Podle těchto autorů lze tento úkaz také vysvětlit různými modely neurokognitivního fungování v průběhu času – může se zhoršovat postupně, ale také ostře naráz těsně před nebo s propuknutím psychózy. Ve studii autorů Keefe et al. (2006) se ukázalo, kognitivní funkce byly nejvíce zasaženy u skupiny po první epizodě psychózy, o něco méně u osob ve vysokém riziku, které později konvertovaly do psychózy (obě skupiny skórovaly více než o 1 SD hůře než zdravé kontroly), o něco lépe na tom byla skupina s prodromálními symptomy, která nekonvertovala, a zcela nejlépe zdravé kontroly, přičemž poslední dvě skupiny se ve výkonu nelišily významně. Kognice všech skupin až na tu ve vysokém riziku,

kteře konvertovala, se v průběhu roku významně zlepšila. Bora a Murray (2014) provedli metaanalýzu longitudinálních studií, ve které shledali zlepšení kognitivních funkcí u skupiny s vysokým rizikem psychózy i po první epizodě psychózy při follow-upu po několika letech. Roli ve zlepšení u všech skupin může hrát prostý efekt učení/nácviku, u skupiny po první epizodě psychózy potom i efekt léčby a snížení psychotické symptomatologie. Ačkoliv někteří autoři argumentují, že pokles v kognici je vlastní jen skupině ve vysokém riziku psychózy, která později konvertuje, v této metaanalýze se toto nepodařilo prokázat. Autoři tyto výsledky považují za důkaz pro ustálenou kognitivní dysfunkci u schizofrenie, která se projevuje již před první epizodou v souladu s neurovývojovou teorií a která dále nenásleduje trajektorii neurodegenerativního charakteru. Progresivní abnormality zejména v šedé hmotě u schizofrenie, které se ukazují v neurozobrazovacích metodách, lze dle autorů vysvětlit i dlouhodobým působením léčiv či absencí environmentálních stimulů spojených se sociální izolací.

Longitudinální studie Hoff et al. (2005) zabývající se dlouhodobým vývojem kognice u chronické schizofrenie ukázala, že po 10 letech od první epizody psychózy se kognice významně nezhoršila a v žádném z testů se pacienti nezhoršovali více než zdravé osoby. V porovnání s nimi se zlepšovali méně v dimenzích verbálního intelektu, oddálené paměti a kognitivní inhibice. Proto autoři věří, že zásadní pokles v kognici se odehrává již před propuknutím nemoci. Také Bora a Murray (2014) ve své metaanalýze nenašli žádný pokles v kognici 5 let po první epizodě psychózy. Stejně tak Szöke et al. (2018) ve své metaanalýze neshledali progresivní narušení kognice v longitudinálních studiích, a naopak našli důkazy pro možné zlepšení, což ale může být projev efektu učení.

4.1.5. Dopad kognitivního deficitu u schizofrenie na kvalitu života

Pro život osob se schizofrenií je nejdůležitějším aspektem kognitivního deficitu to, jak se promítá do jejich schopnosti obstat v každodenním životě, tedy v péči o vlastní osobu, v práci, ve vztazích, ve společnosti a také jak je tato situace subjektivně vnímána. Podle metaanalýzy autorů Kitchen et al. (2012) představuje kognitivní deficit ve všech základních dimenzích výraznou „humanistickou zátěž“ na aktivity denního života, pracovní a sociální fungování, vztahy, chování spojené se zdravím či dodržování léčby. Green et al. (2000) shledali neurokognitivní výkony v jednotlivých doménách jako významné prediktory funkční schopnosti v různých oblastech – např. oddálená verbální paměť ovlivňuje většinu funkčních výsledků jako denní aktivity v komunitě, řešení problémů či získávání psychosociálních schopností; okamžitá paměť pomáhá v získávání

psychosociálních schopností; verbální fluence či schopnost třídění karet ovlivňují aktivity denního života v komunitě. Kognitivní deficit jako globální celek ale podle nich funkční výsledky předpovídá lépe. Burton et al. (2013) prokázali vztah tří neurokognitivních domén (rychlosti zpracování, pozornosti/pracovní paměti a učení) s performačním testem každodenních schopností ($r=0.461-0.465$). Vztah s performačním testem sociálních schopností nebyl signifikantní, což si autoři vysvětlují nezahrnutím měřítka sociální kognice, která slouží jako důležitý mediátor vztahu neurokognitivních funkcí a funkčního výsledku pacientů (Nuechterlein et al., 2004). Fett et al. (2011) zkoumali vztah mezi základními neurokognitivními kognitivními dimenzemi dle iniciativy MATRICS, doménami sociální kognice (teorie mysli, emoční vnímání a zpracování, sociální vnímání a vědomosti) a doménami funkčních výsledků (fungování v komunitě, sociální chování v prostředí, řešení sociálních problémů a sociální schopnosti); shledali, že sociální kognice vysvětlovala rozptyl hodnot funkčních výsledků o něco více (23,3 %) než neurokognice (15,2 %), avšak tři čtvrtiny rozptylu těmito proměnnými vysvětleny nebyly, proto je dle autorů nutné zaměřovat se i na jiné faktory ovlivňující funkční výsledky.

Kromě objektivního hodnocení kognice a kvality života vnějším pozorovatelem je důležité i subjektivní vnímání svého kognitivního deficitu. To podle Paudel et al. (2020) u jedinců se schizofrenií koreluje s horší subjektivně vnímanou kvalitou života. Korelace mezi subjektivně vnímanými a objektivně naměřenými kognitivními deficity je ale u schizofrenie poměrně nízká, k čemuž dle McCutcheona et al. (2023) přispívá nedostatek vhledu a vyšší míra dezorganizace. Překvapivým výsledkem studie Narvaez et al. (2008) bylo, že lepší objektivně hodnocené kognitivní funkce korelovaly s horší subjektivně prožívanou kvalitou života, což lze dle autorů vysvětlit právě lepším vhledem do nepříznivé situace onemocnění u jedinců s méně narušenou kognicí. Kurtz a Tolman (2011) shledali, že objektivní kognitivní deficity i vhled do nemoci korelovaly negativně s horší subjektivní kvalitou života, avšak vhled nemoderoval ani nemedioval vliv kognitivního deficitu na kvalitu života. Podle Narvaez et al. (2008) jsou to zejména depresivní symptomy, které předpovídají horší subjektivní kvalitu života; objektivní kvalita života byla nejvíce asociována s negativními symptomy a nekorelovala se subjektivní kvalitou života. Tolman a Kurtz (2012) naopak ve své metaanalýze neshledali, že by kognitivní funkce významně korelovaly se subjektivní kvalitou života. Podle metaanalýzy Eacka a Newhilla (2007) je subjektivní i objektivní kvalita života nejlépe

predikována obecnou psychopatologií. Nejednoznačné výsledky jsou pravděpodobně způsobeny i rozličnými metodami měření a operacionalizace jednotlivých proměnných.

4.1.6. Měření kvality života a dotazník Q-LES-Q-SF

Pro měření kvality života jsou nejčastěji používány dotazníky, které vyplňují buď ošetřující specialisté (lékaři, terapeuti apod.), ošetřující osoby (rodina, partneři) či pacienti samotní. Mezi často používané u schizofrenie patří např. Škála kvality života (*Quality of Life Scale, QLS*), vyvinutá Heinrichsem et al. (1984). Je založena na polostrukturovaném rozhovoru administrovaném trénovaným profesionálem, ve kterém jsou rozeznány deficitní oblasti z kategorií jako mezilidské vztahy či instrumentální aktivity. Další metodou pro objektivní měření kvality života, potažmo funkčního stavu, jsou performační zkoušky, při kterých musí pacient na místě předvést, jak si dokáže poradit s různými úkoly. Iniciativa MATRICS vyvinula přímo pro schizofrenii Krátké mezinárodní posouzení funkční kapacity (*Brief International Functional Capacity Assessment, BIFCA*), při které pacienti prokazují kapacitu plánovat, řešit problémy a setrvat v nějaké činnosti (Velligan et al., 2014).

Tato práce se však zaměřuje na pacientem subjektivně hodnocenou kvalitu života. Pro tu je jedním nejpoužívanějších nástrojů dotazník Kvality prožívání radosti a spokojenosti ze života (*Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Short Form, Q-LES-Q-SF*). Těší se také velmi dobrým psychometrickým vlastnostem i standardizací v českém prostředí (Tišanská & Kožený, 2019), a proto byl vybrán do empirické části této práce. Zkrácená verze tohoto dotazníku byla vytvořena z původní nezkrácené formy (Endicott et al., 1993), která sestávala z 93 položek v 8 stupnicích měřících radost a spokojenost osob v různých oblastech denního fungování. Autoři původní verze zkoumali její psychometrické vlastnosti na vzorku pacientů s depresí a ukázalo se, že je tento nástroj reliabilním, validním a senzitivním měřítkem konstruktů kvality života v různých oblastech a má jistou inkrementální validitu v porovnání s běžně užívanými nástroji u pacientů s depresí. Krátká verze tohoto dotazníku byla poté sestavena z 8. škály původní verze věnované obecné úrovni spokojenosti s každodenními aktivitami. Obsahuje 14-16 položek (2 se nezapočítávají do celkového skóru), které mapují oblasti jako fyzické zdraví, subjektivní pocity, volnočasové aktivity, sociální vztahy, obecné aktivity, spokojenost s medikací a životem obecně a odráží tak pacientem vnímané dopady nemoci a léčby v jeho životě (Stevanovic, 2011). V minulosti se ukázalo,

že je krátká verze vhodná ke klinickému použití u pacientů s různými diagnózami, jako deprese, bipolární poruchy, ADHD, generalizované úzkosti aj. (Tišanská & Kožený, 2019).

Tišanská a Kožený (2019) ověřili strukturu a vnitřní konzistenci české verze dotazníku a vypracovali lokální percentilové normy pro pacienty s diagnózou schizofrenie. Dle autorů všechny faktorově analytické procedury doporučily jednofaktorové řešení. Hodnota H indexu, který odráží míru, v jaké položky reprezentují společný faktor, byla vysoká, $h=0.944$, což dle autorů podporuje předpoklad, že je konstrukt kvality života položkami přiměřeně definován. Konfirmační faktorová analýza na základě odpovědí souboru 727 pacientů se schizofrenií také podpořila jednofaktorovou strukturu ($\chi^2_{(df=132)} = 195.99$; CFI = 0.973; TLI = 0.969; RMSEA = 0.052; 90 % CI [0.032–0.072]; SRMR = 0.052). Jednotlivé indexy shody modelu a dat byly tedy velmi příznivé. Taktéž vnitřní konzistence dotazníku $\alpha = 0.92$; 95 % CI [0.891–0.912] a průměrná mezipoložková korelace 0.404 (rozah 0.202–0.558) indikují možnost použití dotazníku jako diagnostického nástroje. Distribuce hodnot Q-LES-Q-SF byla pro celý soubor symetrická s pouze mírným negativním zešikmením, pouze u položky „rodinné vztahy“ kolem 40 % respondentů hodnotilo spokojenost maximálně; naopak u položek „společenský život“ a „sexuální zájmy“ jsou frekvence výrazně pozitivně zešikmené, což je dle autorů ale vzhledem k přítomnosti diagnózy schizofrenie očekávaný efekt. Vliv věku, pohlaví, doby trvání choroby ani žádná interakce těchto proměnných neměla statisticky významný vliv na hodnoty Q-LES-Q-SF. Statisticky významný se ukázal pouze vliv proměnných celkového klinického dojmu (celkové hodnocení závažnosti psychopatologie lékařem) ($F_{(df=5,662)} = 4.23$, $p < .001$, parciální $\eta^2 = 0.031$; odpovídá Cohenovu $d = 0.358$) a spokojenosti s léky ($F_{(df=4,662)} = 35.64$, $p < 0.001$, parciální $\eta^2 = 0.177$, odpovídá Cohenovu $d = 0.927$) na variabilitu hodnot Q-LES-Q-SF: pacienti, které lékaři hodnotili jako se závažnější psychopatologií, také udávali nižší subjektivně vnímanou kvalitu života a také pacienti méně spokojení s léky (potažmo léčbou) měli nižší hodnoty Q-LES-Q-SF. Autoři také vypracovali percentilové normy pro české osoby s diagnózou schizofrenie, což činí z dotazníku nástroj z psychometrického hlediska vhodný k použití pro klinickou praxi u českých pacientů s diagnózou schizofrenního okruhu bez ohledu na pohlaví, věk a délku onemocnění.

4.2. Kognitivní funkce u SIP

Výzkum na poli kognitivních funkcí u SIP není zdaleka tak bohatý, jako je tomu v případě schizofrenie. Studie věnující se kognitivním funkcím u SIP jsou obecně velmi

heterogenní, není jich mnoho a jsou střední až slabé kvality (Gicas et al., 2022). Zdá se, že základním metodologickým problémem je samotné vymezení skupiny SIP, kdy např. většina studií srovnávající metamfetaminem indukovanou psychózu (MP) a schizofrenii nerozlišuje mezi akutní a chronickou MP (Wearne & Cornish, 2018). Vzhledem k velké míře přechodu SIP do schizofrenie (11-46 % dle typu užívané látky; Gicas et al., 2022) může slučování krátkodobě trvající akutní SIP a chronické SIP, která sama o sobě odporuje diagnostickým kritériím vyžadující časovou omezenost SIP (APA, 2022; WHO, 2019) teoreticky vést k míchání vícero diagnóz do skupiny SIP, včetně substancemi spuštěných primárních psychóz a duálních diagnóz. Mezi další metodologické problémy patří vysoká heterogenita geografických a kulturních charakteristik vzorků, metod měření kognitivních funkcí, typů látek, které SIP vyvolávají, charakteristik skupin, se kterými jsou SIP srovnávány (klinické, zdravé), či míra abstinence u SIP (Gicas et al. 2022).

4.2.1. Vliv užívání PL na kognici

Intenzivní užívání PL většinou předchází rozvoji SIP či ji dále doprovází, a proto je na místě krátce zmínit vliv užívání jednotlivých PL na kognici. Akutní účinky malých až středních dávek metamfetaminu administrovaných občasným uživatelům mohou podle kritické přehledové studie Harta et al. (2012) překvapivě zlepšit některé kognitivní funkce, jako vizuoprostorovou percepci, pozornost či inhibici, což lze dle autorů vysvětlit příznivými účinky mírně stimulované dopaminergní aktivity. Oproti tomu ale několik jiných přehledových studií dokládá dlouhotrvající kognitivní deficity u chronických uživatelů metamfetaminu. Dle Nordahla et al. (2003) mají uživatelé metamfetaminu deficity ve verbální paměti a motorických funkcích, manipulaci informací (úlohy Číselný rozsah a Test cesty B), abstraktním uvažování či přepínání mezi úlohami. Dle Potvina et al. (2018) měli uživatelé lehkou úroveň deficitu v pozornosti, exekutivních funkcích, verbální fluenci, verbální, vizuální i pracovní paměti, s o něco více prominentními deficity v sociální kognici a impulzivité, s nejméně prominentními deficity v a vizuoprostorových schopnostech a rychlosti zpracování a s normálním výkonem ve vizuálním učení. Také v přehledu Deana et al. (2013) se jeví kognitivní funkce uživatelů metamfetaminu ve většině studií alespoň zčásti narušeny, avšak upozorňují na absenci kontroly premorbidního fungování u těchto osob. Některé studie podle těchto autorů naznačují, že se kognitivní funkce osob po vysazení metamfetaminu zlepší, ale výsledky jsou nejednotné. Hart et al. (2012) upozorňují na zkreslení závěrů o dysfunkci, neboť i statisticky významně nižší výkony oproti neuživatelům mohou být stále v normě.

K podobnému závěru došli i Frazer et al. (2018) ve svém přehledu studií zabývajících se kognicí u uživatelů kokainu. V doménách exekutivních funkcí a pracovní/verbální paměti skórovali uživatelé hůře než neuživatelé, avšak autoři upozorňují, že existence rozdílů mezi skupinami neznamena automaticky kognitivní narušení. Autoři vytýkají studiím i zásadní metodologické nedostatky, které nedovolují činit závěry o kognitivní dysfunkci způsobené užíváním kokainu. Mezi tyto studie patří např. přehledový článek Spronka et al. (2013), podle kterých má dlouhodobé užívání kokainu škodlivý vliv na mnoho kognitivních funkcí a vede ke generalizovanému kognitivnímu narušení; nebo přehledový článek Potvina et al. (2014), podle kterých měli uživatelé kokainu největší narušení v doménách pozornosti, impulzivity, verbální a pracovní paměti, které se ale po několika měsících abstinence vrací do normálu.

Také chronické užívání konopí vede k deficitům v mnoha kognitivních doménách, jako je paměť, pozornost, rozhodování či psychomotorické tempo (Cadet & Bisagno, 2016). Podle Bolly et al. (2002) může takovýto efekt přetrvávat až měsíc po vysazení konopí. Dvě metaanalýzy (Grant et al., 2003; Schreiner & Dunn, 2012) ukazují shodné výsledky, a sice že uživatelé konopí mají až o 1/3 SD horší globální kognitivní výkon ve srovnání s neuživateli. Metaanalýza Schreiner a Dunna (2012) ale také ukázala, že po měsíci abstinence tento rozdíl mezi skupinami mizí, což naznačuje schopnost kognitivních funkcí se rehabilitovat, která ale závisí také na počátku, délce a intenzitě užívání.

Nakonec chronické excesivní užívání alkoholu vede podle přehledu Bernardina et al. (2014) v narušení zejména v exekutivních funkcích, epizodické paměti a vizuoprostorových úlohách. Dlouhotrvající abstinence (1 rok a více) vede dle autorů k normalizaci kognice např. v exekutivních funkcích či verbální epizodické paměti, ačkoliv ve vizuoprostorových funkcích může být narušení patrné i po několika letech. Taktéž dle Koperly et al. (2012) se u některých abstinujících osob závislých na alkoholu projevují deficity v pozornosti a vizuální či pracovní paměti, avšak s abstinencí dlouhou alespoň 1 rok se pozornost i pracovní paměť zlepšují

4.2.2. Profil kognitivních funkcí u SIP

Protože má SIP odlišnou etiologii než schizofrenie, je zajímavou výzkumnou otázkou, zda se toto promítá také do odlišného profilu kognitivních funkcí. Výše nastíněná metodologická problematika dosud velmi heterogenního definování skupin SIP zřejmě přispívá také k velké heterogenitě výsledků. Ve snad vůbec první studii, která srovnávala osoby s MP a se schizofrenií v kognici, neshledali autoři Jacobs et al. (2008) napříč všemi

devíti zkoumanými doménami (premorbidní intelekt, učení a paměť, pozornost a koncentrace, motorické schopnosti, performační schopnosti (kopie figury, kostky...), verbální schopnosti, exekutivní funkce, intelektuální fungování a obecný screening (TMT A a B)) žádné rozdíly; zásadním limitem jejich studie je ale absence informací o délce užívání, abstinence či psychotických příznaků osob s MP. Skupiny byly také malé (20 a 19 osob) a rozdílné v některých demografických charakteristikách. Autoři přesto navrhují, že tyto sdílené deficity v pozornosti, exekutivních funkcích či paměti jsou dokladem sdílené patofyziologie frontálních a temporálních laloků, bazálních ganglií či neurotransmitterových systémů.

K podobným výsledkům došli Ezzatpanah et al. (2014), kteří ke skupině MP a schizofrenie přidali i kontrolní zdravou skupinu a párovali jednice dle demografických ukazatelů. Vzorek byl o něco větší (30 osob v každé skupině), avšak opět nebyly zahrnuty bližší informace o délce trvání užívání metamfetaminu, abstinence či MP. Jak skupina s MP, tak schizofrenií skórovaly významně hůře než zdravé kontroly napříč všemi kognitivními doménami a mezi MP a schizofrenií nebyl signifikantní rozdíl až na doménu vizuálního vyhledávání a pozornosti, ve které byly osoby se schizofrenií horší. I tito autoři uzavírají, že za sdílenými deficity v exekutivních funkcích, selektivní pozornosti či pracovní paměti by mohly být sdílené dysfunkce PFC u obou diagnóz a rozdíl ve vizuálním vyhledávání a pozornosti by mohl naznačovat ušetřený parietální kortex u MP, který je s touto funkcí spojený. Autoři Gicas et al. (2022) shrnují, že tato studie autorů Ezzatpanah et al. (2014) společně se studii Khawara et al. (2014), kteří u SIP shledali lepší prostorovou pracovní paměť v porovnání se schizofrenií, a Fitzgeralda et al. (2004), kteří shledali lepší vizuoprostorové schopnosti u SIP, možná poukazují na jisté specifické „ušetření“ vizuálně založené kognice osob u se SIP. Gicas et al. (2022) předpokládají, že stimulanty mohou svým vlivem na vizuální kortex či síť zapojené ve vizuální pozornosti (vizuální kortikostriatální okruh) zlepšovat vizuální paměť a pozornost, které by mohly sloužit jako unikátní fenotypický marker SIP – tato teorie ale vyžaduje empirické ověření.

Při srovnání se schizofrenií je metodologicky důležitá studie Chen et al. (2015), kteří nově rozdělili skupinu osob s MP na ty s krátkou MP (do 1 měsíce) a perzistentní MP (trvajících přes 1 měsíc), které dále srovnávali s osobami, které užívaly metamfetamin, ale neprodělaly psychózu, s osobami se schizofrenií a zdravými osobami (celkem 5 skupin). Za použití baterie BACS se ukázalo, že výsledky napříč všemi doménami se signifikantně nelišily mezi osobami se schizofrenií a s perzistentní MP, přičemž tyto dvě skupiny měly

signifikantně horší výsledky než všechny ostatní skupiny, které mezi sebou navzájem také neměly významný rozdíl. Autoři tedy poukázali na důležitost charakterizování délky trvání MP, kdy pouze perzistentní MP vykazuje stejné kognitivní deficity jako schizofrenie, a naopak krátká MP se neliší od zdravých osob či uživatelů bez psychózy.

V souladu s autory přehledové studie Gicas et al. (2022) se jeví jako vhodné zaměřovat se na specifickou látku, která SIP vyvolala, a to z důvodu jejich rozdílného farmakologického působení a míry přechodu do schizofrenie (která je největší u konopí). Zcela nejvíce studií se podle tohoto přehledu zaměřuje na psychózy způsobené metamfetaminem a dalšími stimulanty, u kterých je opakovaně replikován signifikantní kognitivní deficit v porovnání se zdravými kontrolami, a to zejména ve vizuální pozornosti a exekutivních funkcích (zejména schopnost inhibice a mentální flexibility) ($d = -2.41$ až -0.96) a sociální kognici ($d = -0.87$); také IQ je u MP průměrně o 1 SD nižší. Výjimkou je studie Chena et al. (2015), kde pouze perzistentní MP vykazovala horší kognici než zdravé kontroly, krátká MP nikoliv. Osoby s MP mají kognitivní deficit i ve srovnání s uživateli metamfetaminu, kteří neprošli psychózou, a to zejména ve vizuální a verbální paměti a sociální kognici ($d = -1.39$). Výjimkou je opět výsledek Chena et al. (2015), kde pouze osoby s perzistentní MP měly horší kognici než uživatelé bez psychózy, osoby s krátkou MP nikoliv. Další výjimkou je studie Williho et al. (2017), která se sice zaměřovala na kokain, ale ve které nebyly shledány rozdíly v kognici osob užívajících kokain s psychózou a bez psychózy. Ve srovnání se schizofrenií se u MP neprojevují zásadní rozdíly v kognici; výjimky jsou studie Ezzatpanah et al. (2014), kteří prokázali lepší vizuální vyhledávání a pozornost u MP, a opět Chena et al. (2015), kde měly pouze osoby s perzistentní MP stejný deficit, jako osoby se schizofrenií, osoby s krátkou MP nikoliv. Konopím indukovanou psychózou se zabývali Altintas et al. (2016), podle kterých měli tito pacienti podobné kognitivní deficity jako osoby se schizofrenií v exekutivních funkcích, ale horší v mentální flexibilitě, inhibiční kontrole, a citlivosti na interference. Na alkoholovou psychózu (AP) se zaměřovali Jordaan et al. (2009), podle nichž osoby s AP měly horší globální kognitivní fungování ve srovnání s osobami závislými na alkoholu bez psychózy, zároveň tento deficit se signifikantně nelišil od pacientů se schizofrenií.

4.2.3. Neurobiologický podklad

Důležitým faktorem pro vznik SIP je látka, která ji vyvolává, a její farmakologické účinky. Pokud má SIP doprovázet neurokognitivní deficit, pak by měl mít také své neurobiologické koreláty, které jsou plausibilní z hlediska chronického vlivu PL na mozek.

Podle Bramness a Rognli (2016) např. intenzivní užívání metamfetaminu vede ke změnám v PFC, které by mohly stát jak za psychotickými projevy, tak za kognitivním deficitem u MP. Podle Salo et al. (2009) jsou tyto deficity způsobeny konkrétně neurotoxickými vlivy metamfetaminu na dopaminergní a serotonergní neurony v různých částech mozku a následnými deficity ve frontostriatálním systému. Kognitivní deficit by mohl vysvětlit i model behaviorální senzitivizace (Castner & Goldman-Rakic, 1999), podle kterého dlouhodobé podávání stimulantů vede k dlouhotrvající dysregulaci dopaminergního systému a jeho větší citlivosti na další dávky, projevující se silnější behaviorální odpovědí. Také přílišná aktivace dopaminergních neuronů v PFC může stát za zhoršenou integrací vstupů, a tudíž zhoršenými kognitivními funkcemi (D'Souza et al., 2009). Vlivný model Hsieh et al. (2014) také vysvětluje mechanismus vzniku SIP jako kaskádu vedoucí ke ztrátě GABA interneuronů v kortexu, jejichž interakce s pyramidálními buňkami zajišťuje kognitivní funkce jako např. pracovní paměť. GABA neurony jsou důležité pro schopnost inhibovat reakci na nadbytečné či irelevantní podněty (senzomotorický gating), kde se porucha může projevit kognitivním deficitem (Arai et al., 2008). Taktéž užívání konopí může vést ke kognitivním deficitům skrze účinek na CB₁ receptory na GABA neuronech v hipokampu či neokortexu, kde dochází k dishinibici pyramidálních buněk, a tudíž kognitivnímu deficitu (D'Souza et al., 2009).

Yamamuro et al. (2015) provedli neurozobrazovací studii zkoumající hemodynamickou odpověď mozku pacientů s MP a se schizofrenií při úloze verbální fluence, která vyžaduje zapojení mnoha kognitivních mechanismů (exekutivně řídit vyhledávání slov a dodržování zadání, pamatovat si, která slova již byla řečena apod.) a u kterého mají osoby se schizofrenií horší výsledky a také horší prokrvení PFC zapojeného obvykle do této úlohy. Navzdory velmi podobnému výsledku v testu kognice mezi skupinami prokázali autoři při úloze signifikantně vyšší prokrvení dorsolaterálního PFC u MP na rozdíl od osob se schizofrenií, což může dle autorů posloužit diferenciální diagnostice navzdory podobnému neurokognitivnímu výkonu. Okada et al. (2015) zase prokázali menší prokrvení frontopolárního PFC u MP než u schizofrenie v stop-signal testu měřícímu impulzivitu, což naznačuje vyšší impulzivitu u osob s MP. Alexander et al. (2019) použili strukturální MRI pro srovnání osob se schizofrenií závislé na stimulantech, se schizofrenií bez závislosti na stimulantech a se SIP v mozkových objemech a konektivitě bílé hmoty. Shledali, že ačkoliv neurokognitivní funkce byly u skupin velmi podobné, skupina se schizofrenií a závislostí měla zmenšené objemy levého temporálního

a levého parietálního laloku oproti skupině bez závislosti. Protože chronické užívání stimulantů má negativní vliv na mozkové objemy, ale nepostihuje obvykle specificky tyto oblasti, které se naopak prokazují často jako zasažené u schizofrenie, navrhuje autoři, že tato rozdílnost může pomoci napovědět, jestli se jedná o psychózu neurovývojového (schizofrenie) či neurotoxického (SIP) původu. Toto je v souladu s výsledky studie Ezzatpanah et al. (2014), kteří prokázali lepší výkon osob s MP v porovnání se schizofrenií v úlohách vizuálního vyhledávání a pozornosti využívající parietální kortex.

Také studie zabývající se chronickými uživateli konopí ukazují abnormální mozkové aktivity při kognitivních úlohách, avšak výsledky nejsou homogenní. Tyto abnormality mohou dle Cadeta a Bisagno (2016) přetrvávat i po vysazení konopí, avšak při delší abstinenci se výkony zlepšují, stejně tak jako při abstinenci od metamfetaminu či kokainu. S tím jsou v souladu i výsledky přehledové studie autorů Schulte et al. (2014), podle kterých se mnoho kognitivních funkcí zcela či alespoň částečně zotaví při dlouhotrvající abstinenci, pro což existují i neurobiologické koreláty, jako zvětšování objemu hipokampu či změny v bílé hmotě mozkové. Autoři také předpokládají, že absence zlepšení kognice u některých osob může být vysvětlena již premorbidně se vyskytující vulnerabilitou pro rozvoj závislosti.

4.2.4. Vývoj kognitivních funkcí u SIP

Vývoj kognitivních funkcí u SIP je málo prozkoumán. Mezitím co se u schizofrenie předpokládá, že zásadní kognitivní deficit se objevuje již před prvním projevem psychotických symptomů, z podstaty etiologie SIP, která není neurovývojovou, nýbrž neurotoxickou poruchou, by se u ní zásadní deficit v kognici před propuknutím symptomů objevovat neměl. Studie zkoumající rizikové faktory pro vznik SIP zmiňují jisté genetické predispozice pro psychózu, rodinnou historii psychózy i zvýšené rysy psychoticismu či schizoidní rysy (viz kapitola 3.2.). Nepodařilo se ale dohledat, zda se tato klinická vulnerabilita projevuje také kognitivními symptomy. Zásadním otázkou je opět také zda tato vulnerabilita není známkou latentně probíhající primární psychózy, kterou užívání PL jakožto stresor spustí, což je jiná etiologie, než když PL spustí SIP u zdravého člověka.

Po proběhnutí první epizody SIP se zdá důležité, jak dlouho tato trvala. Podle Chena et al. (2015) mají krátké MP kognici téměř bez rozdílu od zdravých kontrol, kdežto perzistentní MP mají deficity podobající se schizofrenii. Většina studií věnující se SIP ale bohužel neuvádí bližší informace o délce užívání PL, trvání SIP či počtu jejích epizod a pokud nějaké časové informace uvádí, nekorelují je s mírou kognitivního deficitu

(Gicas et al., 2022), a proto do výsledků kognice osob se SIP mohou spadat osoby s různorodými průběhy a délkou onemocnění. SIP by sice podle diagnostických kritérií DSM-V-TR a ICD-11 neměla trvat déle než 1 měsíc, avšak zejména japonští autoři označují častokrát i několik let trvající psychózy indukované užíváním metamfetaminu jako SIP (Grelotti et al., 2010). Takové psychózy se jistě vyskytují, ale je otázkou, zda nejsou zaměňovány za substancemi spuštěné primární psychózy či duální diagnózy. Taktéž se nepodařilo dohledat studie sledující kognitivní deficit osob po SIP, které dlouhodobě abstínují, jež by mohly napovědět, zda odeznění pozitivních symptomů SIP doprovází i případné odeznění symptomů kognitivních. Usuzovat lze pouze ze studií zabývajících se dlouhodobě abstínujícími chronickými uživateli, které také přináší smíšené výsledky – mezitím co podle některých se kognice s abstinencí vrací do normálního rozmezí, podle jiných některé kognitivní deficity přetrvávají (viz kapitola 4.2.2.).

4.2.5. Dopad kognitivního deficitu u SIP na denní fungování a kvalitu života

Nebyly nalezeny žádné studie zaměřující se specificky na téma vlivu kognitivních funkcí u SIP na denní fungování a kvalitu života těchto osob. Tuto oblast je v tuto chvíli také náročné zkoumat, protože zaprvé není zcela jasné, zda a jakého charakteru se kognitivní deficity u SIP vyskytují a zadruhé samotná skupina SIP je vysoce heterogenní co se týče užívané PL, délky užívání, délky abstinence či počtu psychotických epizod. Lze ale předpokládat, že u této skupiny bude samotné užívání PL a případná závislost figurovat jako zásadní faktor ovlivňující denní fungování a kvalitu života – je zřejmé, že vysoká míra užívání PL, zejména taková, která vede k rozpoutání SIP, může stát v cestě naplněnému a spokojenému životu (Smith & Larson, 2002; Vederhus et al., 2016). Ačkoliv brzké období abstinence může zhoršovat kvalitu života či symptomy deprese a úzkosti, dlouhodobější abstinence kvalitu života jednoznačně zlepšuje (Kelly et al., 2018; Bagheri et al., 2015; Vederhus et al., 2016). Taktéž Pasareanu et al. (2015) shledali, že hospitalizace a terapeutické působení na osoby s poruchami užívání návykových látek zvyšuje jejich kvalitu života, a to jak v případě dobrovolné, tak nedobrovolné hospitalizace.

Empirická část

5. Cíle výzkumu

Výzkum kognitivních funkcí u substancemi indukované psychózy (SIP) zatím není příliš rozsáhlý a metodologický přístup k němu je velmi heterogenní. Stejně tak jsou heterogenní výsledky o kognitivním deficitu u osob se SIP a jejich srovnání s osobami se schizofrenií, a to často zejména kvůli nejednotnému vymezení skupiny se SIP. Proto je hlavním účelem tohoto výzkumu jasně definovat zkoumanou skupinu osob se SIP a srovnat je s osobami se schizofrenií, které netrpí současně poruchou užívání psychoaktivních látek (PL), tj. duální diagnózou, a se zdravými osobami v neurokognitivních funkcích zastoupených konkrétně měřítky rychlosti zpracování, pozornosti/vigilance, pracovní paměti, verbálního a vizuálního učení a paměti, uvažování a řešení problémů a sociální kognice.

Cíl 1: Zjistit, zda se vyskytují rozdíly v míře kognitivního deficitu mezi osobami se SIP, se schizofrenií a zdravými osobami.

Jelikož se ve výše zmíněné metaanalýze kognitivních funkcí osob se SIP autorů Gicas et al. (2022) ukázalo, že by tyto osoby mohly mít zejména díky vlivu stimulantů specificky „ušetřenou“ vizuálně založenou kognici (jako např. zrakovou pozornost či prostorovou pracovní paměť), cílem bude ověřit i tuto hypotézu.

Cíl 2: Zjistit, zda mají osoby se SIP specificky méně narušenou vizuálně založenou kognici v porovnání s osobami se schizofrenií.

Dalším cílem práce je zkoumat, zda a jak ovlivňují další proměnné související se SIP, jako délka užívání PL, délka abstinence, počet epizod SIP či časový odstup od poslední epizody SIP kognitivní funkce u osob s touto zkušeností. Jak bylo výše uvedeno, dosavadní výzkum vlivu užívání PL na kognici dochází k heterogenním závěrům a dosud nebyl prozkoumán vztah mezi mírou užívání PL, výskytem SIP a kognicí.

Cíl 3: Prozkoumat, zda mají proměnné související se SIP, jako délka užívání PL, délka abstinence, počet epizod SIP či časový odstup od poslední epizody SIP vliv na míru kognitivního deficitu.

Posledním cílem je zkoumat, jak se onemocnění a kognitivní symptomy schizofrenie a SIP promítají do subjektivně hodnocené kvality života jedinců s těmito

zkušenostmi. Tato práce se zaměřuje specificky na subjektivní hodnocení pacientem, neboť to často níže koreluje s objektivně hodnocenou kvalitou života a je mnohem méně prozkoumané, ačkoliv přináší cenné informace o duševní pohodě jedince nad rámec objektivních vnějších měřítek. Z výše uvedených studií se zdá, že kognitivní deficit u schizofrenie negativně ovlivňuje objektivně hodnocenou kvalitu života, ale u té subjektivně hodnocené se tento vztah nepodařilo prokázat. Tento vztah není prozkoumán u SIP, ačkoliv je známo, že samotné poruchy užívání PL kvalitu života zásadně snižují.

Cíl 4: Srovnat subjektivně vnímanou kvalitu života osob se SIP a se schizofrenií.

Cíl 5: Zjistit, zda existuje vztah mezi mírou kognitivního deficitu a subjektivně vnímanou kvalitou života u osob se SIP.

5.1. Výzkumné otázky

Tento výzkum si klade za cíl přinést odpovědi na tyto výzkumné otázky (VO):

VO1: Liší se statisticky významně míra kognitivního deficitu mezi osobami se SIP, se schizofrenií a zdravými osobami?

VO2: Je možné pozorovat lepší výkon ve vizuálně založené kognici u osob se SIP v porovnání s osobami se schizofrenií?

VO3: Existuje vztah mezi proměnnými souvisejícími se SIP jako délka užívání PL, délka abstinence, počet epizod SIP či časový odstup od poslední epizody SIP a mírou kognitivního deficitu u osob se SIP?

VO4: Liší se statisticky významně subjektivně hodnocená kvalita života osob se schizofrenií a se SIP?

VO5: Souvisí míra kognitivního deficitu u osob se SIP s jejich subjektivně hodnocenou kvalitou života?

5.2. Hypotézy

Tento výzkum si klade za cíl ověřit tyto hypotézy, které jsou formulované jako alternativní.

H1a: *Míra kognitivního deficitu osob se SIP a se schizofrenií se statisticky významně liší.* Tato hypotéza je založena na výzkumu autorů Chen et al. (2015), kteří prokázali, že u tzv. krátké SIP, která odpovídá diagnostickým kritériím vymezujícím její dobu trvání na max. 1 měsíc, se vyskytuje statisticky významně menší kognitivní deficit než u schizofrenie.

H1b: *Míra kognitivního deficitu osob se SIP a zdravých osob se statisticky významně liší.* Tato hypotéza je založena na metaanalýze autorů Gicas et al. (2022), podle kterých je opakovaně replikován signifikantně větší kognitivní deficit u osob se SIP v porovnání se zdravými osobami.

H2: *Osoby se SIP se statisticky významně liší od osob se schizofrenií ve vizuální kognici.* Tato hypotéza je založena na výsledku metaanalýzy Gicas et al. (2022), kteří shrnují, že osoby se SIP mají v porovnání s osobami se schizofrenií lepší výkony v testech založených na vizuální kognici, jako např. zrakové pozornosti či prostorové pracovní paměti.

H3a: *Délka užívání PL má vztah s mírou kognitivního deficitu u osob se SIP.* Tato hypotéza vychází z metaanalýzy Potvina et al. (2018), kteří dokládají, že neurotoxické vlivy metamfetaminu vedou k mírnému deficitu ve většině kognitivních funkcí; dále také ze studie Cadeta a Bisagno (2016), kteří dokazují určitý kognitivní deficit u uživatelů kokainu a konopí.

H3b: *Délka abstinence má vztah s mírou kognitivního deficitu u osob se SIP.* Tato hypotéza je založena na metaanalýze Deana et al. (2013), kteří shrnuli výsledky týkající vztahu abstinence od metamfetaminu a kognitivních funkcí. Ačkoliv jsou dle nich výsledky velmi smíšené, existují studie dokazující zlepšení kognice alespoň v některých kognitivních funkcích či u některého typu uživatelů; stejně tak Potvin et al. (2014) shledávají zlepšení kognice u abstinujících uživatelů kokainu či Schreier a Dunn (2012) u abstinujících uživatelů konopí.

H3c: *Počet epizod SIP má vztah s mírou kognitivního deficitu u osob se SIP.* Tato hypotéza vychází z modelu Bramness et al. (2012) dle kterého může narůstající stres v podobě užívání stimulantů sčítat s vrozenou vulnerabilitou k rozvoji psychózy a SIP tak může kontinuálně přejít v primární psychózu. Lze předpokládat, že opakované epizody SIP se přibližují rozpoutání primární psychózy včetně jejích kognitivních symptomů. Také dle teorie behaviorální senzitivace (Ujike & Sato, 2004) se progresivně kvalitativně mění účinky metamfetaminu na psychotické příznaky, do kterých by měly spadat i kognitivní symptomy. Nakonec dle Chena et al. (2015) je delší doba průběhu SIP spojena s větším kognitivním deficitem, proto se dá očekávat, že opakované epizody SIP se taktéž budou projevat vyšším kognitivním deficitem.

H3d: *Doba odstupu od odeznění poslední SIP nemá vztah s mírou kognitivního deficitu u osob se SIP.* Tato hypotéza vychází z předpokladu, že kognitivní deficit se sice

může zlepšovat díky abstinenci (Dean et al., 2013; Potvin et al., 2014; Schreier & Dunn, 2012; viz hypotéza H3b), která ale nemusí vždy nutně následovat po epizodě SIP. Z hlediska kognice u psychóz je kognitivní deficit v dlouhodobém horizontu spíše stabilní (Bora & Murray, 2014; Szöke et al., 2018).

H4: *Subjektivně hodnocená kvalita života u osob se SIP a se schizofrenií se statisticky významně neliší.* Tato hypotéza vychází z poznatků, že kvalitu života mohou snižovat jak dianóza schizofrenie (Tolman & Kurtz, 2012), tak poruchy užívání PL (Vederhus et al., 2016).

H5: *Míra kognitivního deficitu u osob se SIP nemá vztah se subjektivně vnímanou kvalitou života.* Tato hypotéza je založena na metaanalýze Tolmana a Kurtze (2012), kteří shledali, že neurokognitivní měřítka nekorelují se subjektivně vnímanou kvalitou života u osob se schizofrenií. Analogicky se dá předpokládat, že ani u osob se SIP se tento vztah nebude vyskytovat.

6. Metody výzkumu

6.1. Design výzkumu

Pro porovnání kognitivních funkcí a kvality života mezi osobami se schizofrenií, osobami po SIP a zdravými osobami byla zvolena kvantitativní průřezová výzkumná strategie srovnání skupin. Za pomoci neurokognitivní baterie MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) byly změřeny neurokognitivní funkce osob po SIP. Ty byly testovány mezi lety 2022-2023 specificky pro tento výzkum. K nim byly párována na základě demografických charakteristik pohlaví, věku a vzdělání data získaná baterií MCCB z databází předchozích výzkumů: od osob se schizofrenií z validační studie baterie MCCB v českém prostředí (Bezdíček et al., 2020) a data od zdravých osob z české normativní studie (Havlík et al., 2021). Tato data byla následně statisticky analyzována a porovnána. U osob se SIP byly také dotazníkem zjišťovány bližší informace týkající se užívání PL a průběhu SIP a ty byly následně analyzovány ve vztahu ke kognitivnímu fungování a subjektivně vnímané kvalitě života. U osob se SIP byla zjišťována subjektivně vnímaná kvalita života za pomoci dotazníku Kvality prožívání radosti a spokojenosti ze života (Q-LES-Q-SF), která byla srovnána s normativními daty z tohoto dotazníku od osob se schizofrenií (Tišanská & Kožený, 2019).

6.2. Výzkumný soubor a sběr dat

Výzkumný soubor sestával ze 3 skupin osob: osoby po substancemi indukované psychóze (SIP), osob se schizofrenií (SCH) a zdravé osoby (ZO). Pro tuto práci byla specificky sbírána data od osob po SIP, ke kterým byla párována data od osob se SCH a ZO z databází z předešlých výzkumů (viz dále). Z tohoto důvodu jsou bližší informace o jednotlivých známy jen u skupiny se SIP, u druhých dvou skupin jsou známy jen základní demografické charakteristiky a kritéria pro zařazení a vyloučení z výzkumu.

A priori výpočet velikosti vzorku byl založen na standardních hodnotách $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$ a velikosti středního efektu $f=0.25$, který se projevil ve studii Alexandera et al. (2019), když srovnávali v kognici skupiny s metamfetaminem indukovanou psychózou, schizofrenií a schizofrenií v rámci duální diagnózy. Pro 3 skupiny byla vypočítána požadovaná velikost vzorku programem G*Power 3.1.9.7 na 159 osob. Celkový soubor této práce čítá 63 osob (viz dále), což výrazně snižuje statistickou sílu srovnání. V podobných klinických studiích srovnávajících schizofrenii a SIP v kognici byly však podobné velikosti vzorků (81 ve studii Altintas et al. (2016), 90 ve studii Ezzatpanah et al. (2014), 39 ve studii Jacobse et al. (2008)).

6.2.1. Sběr dat

Skupina SIP

Pro sběr dat od osob po SIP byla oslokována zařízení věnující se léčbě závislostí v Praze a okolí. Se třemi z nich se podařilo navázat spolupráci: Psychiatrická nemocnice Bohnice (oddělení následné režimové péče pro muže léčící se ze závislosti na návykových látkách), Psychiatrická nemocnice Kosmonosy (oddělení pro příjem dospělých mužů ve věku do 65 let, kteří nezbytně vyžadují lůžkovou psychiatrickou péči) a Terapeutická komunita Magdalena (klienti programu CHRPA, který je určen osobám, které jsou dlouhodobě závislé na návykových látkách a současně mají jiné duševní onemocnění).

V některých případech byli účastníci vybráni a osloveni na základě anamnestických údajů o prodělání SIP lékařem, psychologem, či terapeutem, v jiných případech byli pacienti osloveni autorkou (v pozici stážistky) skupinově v průběhu komunitního setkání, kde byla účast ve výzkumu nabídnuta pacientům se subjektivní zkušeností se SIP. Při takovém postupu byla pacientům shrnuta diagnostická kritéria SIP (přítomnost bludů či halucinací v rámci vlivu psychoaktivních látek či krátce po vystřízlivění, které se neobjevovaly před započatím užívání látek či v obdobích delší abstinence a samovolně odezněly do max. 1 měsíce), aby pacienti sami mohli zhodnotit,

zda mají se SIP zkušenost. Požádání o spolupráci byli jen ti, kteří měli tuto zkušenost v souvislosti s užíváním metamfetaminu, kokainu či konopí, neboť ačkoliv i alkohol je schopen vyvolat SIP, mohlo by dojít k záměně příznaků alkoholového deliria se SIP.

Výběr vzorku byl tedy příležitostný, zájemci se sami přihlásili na základě částečného samovýběru a subjektivního reportování zkušenosti se SIP, což jistě představuje metodologické nedostatky tohoto výzkumu. Příležitostná strategie při výběru vzorku byla zvolena z časových a kapacitních limitací výzkumu. Samovýběr na základě subjektivní výpovědi byl zvolen, protože diagnóza psychotické poruchy (F1x.5) nebo psychotické poruchy reziduální a s pozdním nástupem (F1x.7) způsobených užíváním psychoaktivních látek, které by dle v České republice momentálně platného vydání Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10; Ústav zdravotnických informací a statistiky, 2022) odpovídaly SIP, nejsou často uděleny všem osobám, které ji skutečně prožily. Je tomu z různých důvodů: jedinci epizodu či epizody často prožijí mimo léčebné zařízení a nemluví o těchto zkušenostech s lékaři; do léčebných zařízení se dostávají zejména kvůli problematice samotné závislosti, která je vedena jako hlavní diagnóza a epizody SIP se neevidují; pro vyloučení primární psychózy by měli být pacienti sledováni alespoň půl roku, avšak takto dlouhou dobu mnohdy v kontaktu se zdravotnickým či sociálním systémem nezůstanou.

Při individuálním setkání s osobami, které se přihlásily do výzkumu, všechny tyto osoby prošly dotazníkem (viz Příloha B), který ještě jednou ověřoval jejich vhodnost do zařazení do výzkumu dle stanovených kritérií (viz Příloha A).

Skupina SCH

Data od osob se SCH byla získána z databáze validační studie české verze baterie MCCB (Bezdíček et al., 2020). Data pro tuto studii byla sbírána od osob, které byly v minulosti hospitalizovány s diagnózou schizofrenie na Psychiatrické klinice Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a v dobu sběru dat již byly ambulantními pacienty.

Skupina ZO

Data od ZO byla získána z české normativní studie baterie MCCB (Havlík et al., 2021). Data pro tuto studii byla sbírána v letech 2017-2019 z obecné veřejnosti skrze inzerci na webových stránkách institucí, pobočkách pošty, veřejných knihovnách či ordinací praktických lékařů. Participanti byli vybráni nenáhodným kvótním výběrem z většiny regionů České republiky.

6.2.2. Charakteristiky skupin

Kritéria skupiny SIP

Na základě teoretických poznatků uvedených výše byla sestavena **zařazovací** i **vyřazovací** kritéria pro skupinu SIP, která lze vidět v Tabulce 2 (viz také Příloha A):

Tabulka 2

Zařazovací a vyřazovací kritéria pro skupinu SIP

SIP	
Zařazovací kritéria	Vyřazovací kritéria
Věk 18-65 let, muži i ženy, rodilí mluvčí češtiny	Psychiatrické diagnózy: poruchy schizofrenního okruhu (F2x); bipolární afektivní porucha (F31) dle MKN-10
Dg. syndromu závislosti (F1x.2) dle MKN-10	Vážné neurologické onemocnění či poškození
Užívání metamfetaminu, kokainu či konopí v anamnéze (pokud nejsou součástí hlavní diagnózy F1x.2)	Vážné zrakové nebo sluchové postižení, které nelze kompenzovat pomůckami
Subjektivní reportování zkušenosti s projevy SIP dle základních diagnostických kritérií MKN-10 a DSM-V-TR	Vážná somatická nemoc (např. infarkt myokardu, diabetes mellitus)
Abstinence a odstup od odeznění příznaků SIP min. 1 měsíc, výjimečně min. 2 týdny, pokud lékař potvrdí způsobilost k psychologickému vyšetření	Momentální subjektivně udávaná přítomnost psychotických příznaků

Vyřazovacími kritérii **nebyl** dlouhý odstup od poslední epizody SIP (v řádu let), neboť právě díky němu lze pozorovat vývoj kognice delší dobu po odeznění SIP. Nebylo to ani kouření či závislost na nikotinu. Cílem této práce nebylo tuto proměnnou sledovat, ačkoliv konzumace nikotinu může mít vliv na kognitivní funkce i výskyt psychotických onemocnění (viz kapitola 2.5.4.), a proto by v budoucnosti mohla být sledována. Dále to nebylo ani ADHD, neboť neuropsychologický deficit je u něj velmi nespecifický a variabilní (Onandia-Hinchado et al., 2021) a neuropsychologické testy mají obecně slabou schopnost diskriminovat mezi pacienty s ADHD a zdravými osobami (Pettersson et al., 2015) a tudíž není jisté, zda a jak by se promítalo do baterie MCCB. Pokud ale participanti měli diagnostikované ADHD, všichni s ním byli farmakologicky zaléčeni. Stejně jako předchozí studie na podobné téma nebyly poruchy osobnost či stabilizované a léčené deprese a úzkosti považovány za důvod k vyřazení. Lehké otřesy mozku s bezvědomím v řádu max. jednotek minut v bez trvalých následků také nebyly důvodem k vyřazení.

Kritéria skupiny SCH

Autoři validační studie Bezdíček et al. (2020), ze které byla čerpána data od této skupiny, stanovili kritéria pro **zařazení** do i **vyřazení** ze skupiny SCH, která je možno vidět v Tabulce 3.

Tabulka 3

Zařazovací a vyřazovací kritéria pro skupinu SCH

SCH	
Zařazovací kritéria	Vyřazovací kritéria
Věk 18-65 let, muži i ženy	Psychiatrické diagnózy: syndrom závislosti (F1x.2) (duální diagnóza); substancemi indukovaná psychóza (F1x.5 či F1x.7) dle MKN-10
Dg. schizofrenie (F20) dle MKN-10	Vážné neurologické onemocnění či poškození
	Intelekt pod IQ 70

Pacienti byli také v době testování zbaveni akutních psychotických příznaků a stabilizováni antipsychotickou medikací (ekvivalenty olanzapinu).

Kritéria skupiny ZO

V normativní studii Havlíka et al. (2021), ze které byla čerpána data od ZO, byla pro **zařazení** do a **vyřazení** ze skupiny ZO stanovena kritéria, která lze vidět v Tabulce 4.

Tabulka 4

Zařazovací a vyřazovací kritéria pro skupinu SCH

ZO	
Zařazovací kritéria	Vyřazovací kritéria
Věk neomezen, ale cíleno na 18-40 let, muži i ženy, rodilí mluvčí češtiny	Psychiatrické diagnózy: syndrom závislosti (F1x.2, včetně medikace: antidepresiva, antipsychotika, stimulanty či anxiolytika); poruchy schizofrenního okruhu (F2x); bipolární afektivní porucha (F31); vážná deprese (F32, F33); mírné poruchy (deprese aj.) pokud jsou opakující se či recentně akutní (2 roky)
Vzdělání alespoň 9 let	Vážné neurologické onemocnění či poškození
	Vážné zrakové nebo sluchové postižení, které nelze kompenzovat pomůckami
	Vážná somatická nemoc (např. infarkt myokardu, diabetes mellitus)
	Další: probíhající chemoterapie či radioterapie, subjektivní stížnosti na kognici

6.2.3. Párování dat

Konečný počet osob se SIP, jejichž data byla analyzována, je 21. K nim bylo párováno 21 osob ze skupiny SCH a 21 ze skupiny ZO, takže celkový soubor měl velikost 63 osob. Pro párování byl použit program R 4.2.3 (2023-03-15), balíček MatchIt verze 4.5.2. a k párování byly použity kovariáty věk, pohlaví a vzdělání. Použitou metodou pro párování byla „*nearest neighbor propensity score*“ odhadnutých na základě logistické regrese. Tato metoda páruje osoby na základě nejbližších hodnot daných kritérií, avšak nebere v potaz, jak jsou párovány ostatní osoby, a tak neoptimalizuje žádná kritéria; je to ale jedna z nejčastěji používaných metod párování dat (Greifer, 2023).

6.3. Měřicí nástroje

Kognitivní fungování bylo zjišťováno baterií MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB), kterou prošly všechny 3 skupiny osob. Subjektivně hodnocená kvalita života byla měřena dotazníkem Kvality prožívání radosti a spokojenosti ze života (Q-LES-Q-SF), kterým prošla pouze skupina osob se SIP. Údaje o užívání psychoaktivních látek a průběhu SIP byly od osob se SIP získávány za pomoci pro tento výzkum sestaveného dotazníku. V následující části budou představeny metody v pořadí, v jakém byly pacientům se SIP administrovány.

6.3.1. Demografické údaje, údaje o užívání PL a průběhu SIP

Pro účely tohoto výzkumu byl sestaven demografický dotazník pro všechny probandy ze skupiny SIP (Příloha B). Prvním cílem tohoto dotazníku bylo mapovat základní sociodemografické údaje (pohlaví, věk, národnost, bydliště, vzdělání, pracovní a rodinný stav, děti, sdílení domácnosti) a také aktuální informace ohledně léčebného zařízení (jméno zařízení a délka pobytu v něm). Tyto údaje byly zjišťovány za účelem skórování testů kognice dle demografických norem a také za účelem zjištění socioekonomického pozadí života osob.

V další části byly zjišťovány zdravotní údaje, které sloužily ke zmapování zdravotních okolností, které by mohly ovlivňovat výkon v testu kognice a případně by mohly vést k vyřazení z výzkumu – otázky se týkaly psychiatrických, neurologických či vážných somatických onemocnění, prodělaných úrazů hlavy, poškození zraku a sluchu, výskytu psychiatrických nebo neurologických onemocnění v rodině a medikace.

Následně byly zjišťovány informace o užívání PL: hlavní/primární užívaná látka, způsob, frekvence, počátek a doba užívání, užívání v posledním půl roce, kombinace s dalšími látkami a vzorec kombinování, typický kontext užívání a doba abstinence. Tyto

informace byly zjišťovány za účelem co nejpřesnější rekonstrukce celoživotního užívání psychoaktivních látek, které má vliv na kognitivní funkce i kvalitu života.

Naposled byly zjišťovány údaje o substancemi indukované psychóze: zda byla někdy oficiálně diagnostikována, subjektivní charakteristika příznaků, odstup od odeznění příznaků, doba trvání psychózy, spouštějící látka, rychlost nástupu psychózy po konzumaci látky, počet psychóz, věk při první psychóze, obvyklá doba trvání psychózy a momentální příznaky. Tyto informace sloužily k co možná nejpřesnějšímu ověření výskytu SIP, jejích charakteristik a jejího průběhu, ačkoliv tyto informace byly čerpány pouze ze subjektivního posouzení a reportování pacientů, což představuje jistý metodologický nedostatek tohoto přístupu.

6.3.2. MATRICS Consensus Cognitive Battery – MCCB

Tato kognitivní baterie byla pro tuto práci vybrána, neboť byla cíleně sestavena výše představenou iniciativou *MATRICS – Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (Výzkum měření a léčby pro zlepšení kognice u schizofrenie) s cílem měřit validně, reliabilně a efektivně kognitivní deficit u osob se schizofrenií jako součást snahy o podporu vývoje léčiv, která by na něj cílila (Marder & Fenton, 2004). Kromě předchozí rigorózní rešeršní a konferenční práce, která byla mnoha odborníky vyvinuta pro to, aby došli k výsledné baterii *MATRICS Consensus Cognitive Battery*, tedy MCCB (Kognitivní baterie konsenzu MATRICS) (Nuechterlein et al., 2008), jsou důvodem pro použití této baterie i vynikající psychometrické vlastnosti její české verze (Bezdíček et al., 2020). Pokud má tato práce srovnávat kognici mezi osobami se schizofrenií a SIP a případně nalézt ukazatele kognitivního deficitu, které pomohou odlišit SIP od schizofrenie, jeví se baterie MCCB jako vhodný nástroj, i když existují v České republice i jiné přístupy k měření kognitivní poruchy u schizofrenie.

Baterie kopíruje výše popsaných sedm dimenzí kognitivního deficitu u schizofrenie, které identifikovala iniciativa MATRICS (Nuechterlein et al., 2004): rychlost zpracování, pozornost/vigilance, pracovní paměť, verbální učení a paměť, vizuální učení a paměť, uvažování a řešení problémů a sociální kognice. V kapitole 4.1.2. je podrobně popsán vývoj výběru testů měřících jednotlivé dimenze i psychometrické vlastnosti baterie. Konečnou podobu baterie s popisem testů je možno vidět v Tabulce 5. Testy jsou administrovány v pořadí TMT-A – BACS-SC – HVLT-R – WMS-SS – LNS – NAB-M – BVMT-R – VF – MSCEIT-ME – CPT-IP a testování zabere 60-90 minut. U osob se SIP byla

baterie administrována autorkou této práce, u skupin SCH a ZO stážisty a klinickými pracovníky zařízení, ve kterých probíhal sběr dat.

Tabulka 5

Baterie MCCB: 10 testů měřících 7 kognitivních domén

Kognitivní doména	Test	Popis testu
Rychlost zpracování	Test cesty A – TMT-A (<i>Trail Making Test A</i>)	Tužka-papír, propojení nepravidelně rozmístěných čísel 1-25 co nejrychleji
	Kódování symbolů – BACS-SC (<i>Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia – Symbol Coding</i>)	Tužka-papír, přiřazování čísel k symbolům dle klíče, co nejvíce symbolů za 90 s
	Verbální kategorická fluence „zvířata“ – VF (<i>Verbal Fluency – Animal naming</i>)	Ústní, jmenovat co nejvíce zvířat za 1 minutu
Pozornost/vigilance	Test zaměřené pozornosti: identické páry – CPT-IP (<i>Continuous Performance Test – Identical Pairs</i>)	Počítač, stisknutí klávesy při probliknutí dvou shodných čísel za sebou
Pracovní paměť – verbální	Uspořádání čísel a písmen – LNS (<i>Letter-Number Span</i>)	Ústní, mentální přeřazení prezentované řady čísel a písmen a prezentování administrátorovi
	Prostorový rozsah – WMS-SS (<i>Wechsler Memory Scale – Spatial Span</i>)	Performační, dotknutí se nepravidelně rozmístěných kostek na tabulce ve stejném či opačném pořadí jaké prezentuje administrátor
Verbální učení a paměť	Hopkinsův verbální test učení – HVLT-R (<i>Hopkins Verbal Learning Test – Revised</i>)	Ústní, zapamatování si a vyvolání co nejvíce ze 12 prezentovaných slov ze tří taxonomických kategorií (lidské přebytky, vzácné kameny, čtyřnohá zvířata) ve třech pokusech

Vizuální učení a paměť	Krátký zrakově-prostorový paměťový test – BVMT-R (<i>Brief Visuospatial Memory Test – Revised</i>)	Tužka-papír, reprodukce na 10 sekund prezentovaných geometrických figur dle paměti ve třech pokusech
Uvažování a řešení problémů	Bludiště – NAB-M (<i>Neuropsychological Assessment Battery – Mazes</i>)	Tužka-papír, nalezení cesty ven ze sedmi bludišť se vzrůstající obtížností co nejrychleji
Sociální kognice	Zvládání emocí – MSCEIT-ME (<i>Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test – Managing Emotions</i>)	Tužka-papír, hodnocení vhodnosti reakcí na sociální a emoční situace na Likertově škále

Skórování baterie MCCB

Pro výsledné analýzy dat získaných baterií MCCB byly používány jak hrubé skóry, tak T-skóry, které jsou typem standardního skóru, který má průměr 50 a směrodatnou odchylku 10 a který vyjadřuje vzdálenost naměřené hodnoty od průměru ve směrodatných odchylkách. V normativní studii baterie MCCB na české populaci autorů Havlíka et al. (2021) byly zjištěny normální hodnoty naměřené touto baterií u obecně zdravé české populace a byly publikovány také převodní tabulky, které umožňují převést naměřené hrubé skóry na T-skóry. Dle těchto převodních tabulek byly hrubé skóry převedeny na T-skóry (upravené dle pohlaví a věku) a ty byly poté používány v některých analýzách (viz dále). U testu sociální kognice MSCEIT-ME byl také využit speciální software, který umožní převedení hrubých skórů na tzv. SS_B4 skóry. Jelikož u skupin SCH a ZO byly k dispozici jen tyto SS_B4 skóry a nikoliv hrubé skóry, nebylo možné získat u nich T-skóry pro test MSCEIT-ME. Z tohoto důvodu nebylo možné také u těchto dvou skupin spočítat úplný kompozitní skór, ale bylo pracováno alespoň s jistým kompozitním skórem zbylých 9 testů.

6.3.3. Dotazník Kvality prožívání radosti a spokojenosti ze života – Q-LES-Q-SF

Krátká forma dotazníku Kvality prožívání radosti a spokojenosti ze života (*Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Short Form*, Q-LES-Q-SF) byla vybrána, protože v současné době patří mezi nejčastěji používané nástroje pro měření konstruktu kvality života psychiatrickém výzkumu a výsledky lze proto srovnávat s výsledky mezinárodních studií. Zároveň je to metoda reliabilní, přiměřeně citlivá, časově

nenáročná a vhodná ke zjišťování subjektivního vnímání životních okolností pacientů (Tišanská & Kožený, 2019). Pro podrobné údaje o vývoji této metody a také psychometrických vlastnostech české verze viz kapitolu 4.1.5.

V české verzi začíná dotazník otázkou „Jak moc jste v uplynulém týdnu byl/a spokojen/a či prožíval/a radost v následujících oblastech?“ a následně probandi označí na 5stupňové Likertově škále odpověď nikdy/zřídka/někdy/často/stále. Dotazované oblasti jsou prezentovány 14 položkami: tělesné zdraví, nálada, práce/aktivity, zvládání domácnosti, společenský život, rodinné vztahy, využití volného času, schopnost obstat v každodenním životě, sexuální zájmy, finanční situace, životní podmínky, schopnost překonávat překážky, schopnost pracovat/věnovat se zábavě, pocit celkové životní pohody; dále jsou přidány dvě položky, které ale nejsou součástí celkového skóru, a to celková životní spokojenost a spokojenost s léky (pokud jsou užívány). Celá podoba dotazníku je v Příloze C.

Skórování dotazníku Q-LES-Q-SF

Výsledný skór dotazníku byl získán součtem Likertových 5bodových odpovědí na jednotlivé položky 1-14, které se započítávají do celkového skóru, takže rozsah celkového skóru může být 14-70. Tento hrubý skór byl poté převeden na percentil dle percentilových norem (Tišanská & Kožený, 2019), které ale bohužel nesledují základní demografické proměnné, jako pohlaví, věk či vzdělání.

6.4. Statistická analýza

Statistická analýza byla prováděna v programu JASP 0.17.2.1

Pro popis základních charakteristik vzorku byla použita deskriptivní statistika, stejně tak pro popis proměnných u osob se SIP, které se týkaly jejich sociálního pozadí, užívání PL a charakteristik SIP. Deskriptivní statistikou byly nejprve také popsány výkony všech skupin v baterii MCCB vyjádřené T-skóry.

Následně byla provedena one-way ANOVA pro srovnání výkonů skupin v jednotlivých testech, tentokrát byly používány hrubé skóry, aby došlo k co nejmenší ztrátě dat. Vliv demografických proměnných jako věku, vzdělání či pohlaví nebyl kontrolován, neboť skupiny byly na jejich základě párovány, tudíž v nich byly vyvážené. Pro srovnání v doménách Rychlost zpracování, Pracovní paměť a také v kompozitním skóru (bez testu MSCEIT-ME) byly použity T-skóry. Předpoklad normálního rozložení závislých proměnných (10 testů baterie MCCB) byl testován v rámci jednotlivých skupin odděleně, neboť na základě hypotéz existuje předpoklad, že tyto skupiny pochází

z odlišných populací s odlišnými průměry. Shapiro-Wilk test normality byl signifikantní ($p < 0.05$) u některých testů, ale při inspekci šikmosti a špičatosti byly jen ve třech případech hodnoty vyšší či nižší než 2, která je udávána za akceptovatelnou mez normálního rozložení (George & Mallery, 2010): byla to skupina ZO v testu BACS-SC (špičatost 3.68), skupina SIP v testu NAB-M (špičatost 2.34) a skupina ZO v testu MSCEIT-ME (šikmost -2.13, špičatost 6.59). U hodnot testu BACS-SC byla provedena log transformace, která normalizovala rozložení dat, a dále bylo nakládáno s touto transformovanou proměnnou. V druhých dvou testech tato transformace nepřinesla zlepšení hodnot, a proto u nich byl použit namísto one-way ANOVA testu naparametrický Kruskal-Wallis H test. U některých testů se nacházely jednotky outlierů, ale ty nebyly odstraněny, neboť k tomu nebyl žádný teoretický důvod (pochybení v metodologii, zařazení probanda do špatné skupiny, špatné zadání dat apod.) a předpokládá se, že jsou jevem přirozené variace hodnot. Předpoklad shody rozptylů byl testován Levenovým testem a u těch testů, u kterých vyšel signifikantní ($p < 0.05$) byla použita Welch korekce.

V další fázi analýzy byl zkoumán vztah čtyř proměnných, a to délky užívání PL, délky abstinence od PL, počtu epizod SIP a doby odstupu od poslední epizody SIP na výkon osob se SIP ve všech testech, doménách i celkovém výkonu v baterii MCCB. Hodnoty těchto čtyřech proměnných byly podle Shapiro-Wilk testu nenormálně rozložené, ale dle kritéria šikmosti a špičatosti vyšší či nižší než 2 byly nenormálně rozloženy jen hodnoty délky abstinence (šikmost = 2.95, špičatost = 9.98). Hodnoty této proměnné byly tedy log transformovány, což přineslo normální rozložení dle Shapiro-Wilk testu, a proto byly dále používány tyto transformované hodnoty. Jednotky outlierů, které se nacházely u proměnných doby abstinence a doby odstupu od poslední epizody SIP zde taktéž byly ponechány. Výkony v testech MCCB byly opět hodnoceny v hrubých skórech, v doménách Rychlosti zpracování, Pracovní paměti a kompozitním skóru celé baterie (bez testu MSCEIT-ME) v T-skórech. Vztah čtyř proměnných a kognitivního výkonu byl nejprve zkoumán Pearsonovou korelací a následně lineární regresní analýzou. Předpoklady pro regresní analýzu, tedy absence korelace reziduí dle Durbin-Watsonova testu (statistika mezi hodnotami 1 až 3), absence outlierů, homoskedascita (rozptyl reziduí) i normální rozložení reziduí byly splněny.

Nakonec byl zkoumán vztah kognitivního výkonu a subjektivně hodnocené kvality života, opět Pearsonovou korelací a lineární regresní analýzou, pro které byly opět splněny všechny předpoklady. Srovnání kvality života mezi skupinami SIP a SCH bylo

provedeno pouhým srovnáním průměrného skóre skupiny SIP s percentilovými normami získanými od osob se schizofrenií (Tišanská & Kožený, 2019).

6.5. Etické aspekty výzkumu

Jelikož jsou v této práci zkoumány zranitelné skupiny osob, které patří ke klinické populaci a prochází terapeutickým procesem v rámci léčebných zařízení, bylo důležité náležitě ošetřit etické aspekty výzkumu.

Ve skupině osob se SIP podepsaly všechny osoby informovaný souhlas, jehož plné znění je v Příloze D. V tomto informovaném souhlasu byly poskytnuty veškeré důležité informace o cílech a průběhu výzkumu, možných rizicích či nakládání s osobními údaji.

V Psychiatrické nemocnici Bohnice byl také detailní popis výzkumných záměrů a procedur předložen tamní Etické komisi, která vydala souhlasné vyjádření (viz Příloha E). V Psychiatrické nemocnici Kosmonosy si Etická komise taktéž vyžádala veškeré podklady o cílech a průběhu výzkumu k posouzení, pozitivní stanovisko bez připomínek bylo následně sděleno prostřednictvím emailu. V Terapeutické komunitě Magdalena zvažil výzkum celý terapeutický tým, který taktéž bez připomínek shledal výzkum jako eticky nezávadný a podpořil výzkumnou činnost mezi místními klienty.

Principy etického výzkumu byly dodržovány i při sběru dat ve dvou studiích, z jejichž databází byla čerpána data od osob se schizofrenií a od zdravých osob. Ve studii Bezdíčka et al. (2020), která validovala baterii MCCB na osobách se schizofrenií v českém prostředí, schválila sběr dat Etická komise Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a všichni participanté podepisovali informovaný souhlas. Stejně tak normativní studie Havlíka et al. (2021), ze které byli čerpána data od zdravých osob, byla schválena Etickou komisí Pražské vysoké školy psychosociálních studií a všichni participanté také podepsali informovaný souhlas.

7. Výsledky

7.1. Popis souboru

Ačkoliv se původně podařilo nasbírat data od 27 osob se substancemi indukovanou psychózou (SIP), z důvodu nastavení vyřazovacích kritérií ze skupiny SIP pro tento výzkum bylo možno použít data jen od 21 z nich. K výsledným 21 osobám bylo dle demografických proměnných párováno 21 osob se schizofrenií (SCH) a 21 zdravých osob (ZO), takže výsledný soubor čítal celkem 63 osob. Protože data od osob se SIP byla sbírána zejména na mužských léčebných odděleních a k nim byly párovány osoby dle pohlaví, tvoří naprostou většinu souboru muži.

SIP

Ve skupině SIP bylo 20 mužů (95.2 %) a 1 žena (4.8 %). Jejich věk byl v rozmezí 23 až 49 let, průměrný věk byl 34 let ($M=34.4$; $Me=32$; $SD=7.6$). Nejvíce osob, tedy 14 (66.7 %) dosáhlo vzdělání středoškolského (s vyučením či maturitou), 6 osob (28.6 %) vzdělání základního, pouze 1 osoba (4.8 %) vzdělání vysokoškolského (viz Tabulka 6)

Od těchto osob byly zjišťovány také některé informace o jejich sociálním životě. Doba, po kterou se tyto osoby nacházely v léčebných zařízeních, byla v rozmezí 2 týdny až 14 měsíců, průměrně to bylo 12 týdnů ($M=11.7$; $Me=7$; $SD=14.1$). Většina osob, tedy 13 (61.9 %) byla nezaměstnaná, 8 osob (38.1 %) bylo zaměstnaných. Většina osob také uváděla, že nemají momentálně partnera/partnerku (17 osob, 81 %), pouze 4 osoby (19.1 %) uvedly, že partnera mají. Zhruba polovina osob, tedy 11 (52.3 %) měla děti, zbytek byl bezdětný. Většina osob, tedy 12 (57.1 %) žila v domácnosti s rodinou (rodiči, sourozenci, vlastní rodinou), 7 osob (33.3 %) žilo samo, 2 osoby (9.5 %) žily s přáteli.

U osob se SIP byly zjišťovány také informace o užívání psychoaktivních látek (PL). Velká většina osob, celkem 17 (80.1 %) udala jako svou primární návykovou látku pervitin (metamfetamin), z nichž 8 (47 %) udávalo, že pravidelně kombinovaly pervitin s konopím, alkoholem, či oběma těmito látkami. Zbylé 4 osoby (19 %) udávaly jako primární látky kombinace kokainu, konopí a alkoholu. Celkem 14 osob (66.6 %) udávalo, že užívalo PL denně či téměř denně, zbylých 7 osob (33.3 %) užívalo s nižší frekvencí, týdně či méně. Průměrný věk začátku užívání nelegálních PL byl 16,7 let ($M=16.7$; $Me=16$; $SD=3.1$), přičemž u všech bylo první konopí. Doba užívání nelegálních PL (konopí, pervitinu či kokainu) byla od 3 do 30 let, průměrně 14.5 roku ($M=14.5$; $Me=15$; $SD=8.9$). Osoby abstinovaly od 2 týdnů do 17 měsíců, průměrně 3,3 měsíce ($M=3.3$; $Me=2$; $SD=3.7$).

Co se týče charakteristik samotné substancemi indukované psychózy, účastníci udávali, že prožili od 1 epizody do „nespočetně“, tedy jistě víc než 10, průměrně 5 ($M=5.1$; $Me=4$, $SD=3.8$). První epizodu zažili průměrně ve 24 letech ($M=24$; $Me=24$; $SD=5.5$), nejdříve v 16, nejpozději ve 35 letech. Epizody trvaly v průměru 5 dní ($M=5.1$; $Me=2$; $SD=6.9$), nejkratší 1 den a nejdelší 24 dní. Účastníci nejčastěji udávali, že byla dle jejich názoru vyvolávána pervitinem (u 10 osob, 47.6 %) či jeho kombinací s konopím (u 7 osob, 33.3 %), 3 osoby (14.3 %) věřily, že byla vyvolána pouze konopím a 1 osoba (4.8 %) udala, že psychóza byla vyvolána kokainem. Byla sledována také doba od uplynutí poslední epizody: nejkratší byla 2 týdny, nejdelší 13 let, průměrná doba 2,5 roku, tedy 31 měsíců ($M=31$; $Me=6$; $SD=46.9$).

SCH

Jelikož byly osoby ze skupiny se schizofrenií poskytnuty párováním dat z předchozích výzkumů, jsou o této skupině známy jen základní charakteristiky – věk, pohlaví a vzdělání (viz Tabulka 2). Z 21 osob bylo 20 mužů (95.2 %) a 1 žena (4.8 %). Věk skupiny byl od 24 do 51 let, průměrný věk byl 32 let ($M=32.3$; $Me=30$; $SD=7.3$). Nejvíce osob dosáhlo středoškolského vzdělání (s maturitou či vyučením), a to 17 osob (80.1 %), 3 osoby (14.3 %) základního vzdělání a 1 osoba (4.8 %) vysokoškolského vzdělání.

ZO

Stejně tak v této skupině jsou známy základní demografické charakteristiky (viz Tabulka 2). Z 21 osob bylo 20 mužů (95.2 %) a 1 žena (4.8 %). Věk osob sahal od 19 do 58 let, průměrný věk byl 34 let ($M=34$; $Me=31$; $SD=11.5$). I zde nejvíce osob, tedy 17 (80.1 %) dosáhlo středoškolského vzdělání (s maturitou či vyučením), 3 osoby (14.3 %) dosáhly základního vzdělání a 1 osoba (4.8 %) dosáhla vysokoškolského vzdělání.

Tabulka 6

Demografické charakteristiky skupin

	SCH	SIP	ZO
n	21	21	21
Věk ($M \pm SD$)	32.2 ± 7.3	34.4 ± 7.6	34 ± 11.5
Pohlaví (muži)	20 (95.2 %)	20 (95.2 %)	20 (95.2 %)
Vzdělání (ZŠ, SŠ, VŠ)	3 (14.3 %), 17 (80.1 %), 1 (4.8 %)	6 (28.6 %), 14 (66.7 %), 1 (4.8 %)	3 (14.3 %), 17 (80.1 %), 1 (4.8 %)

7.2. Srovnání skupin v kognitivních funkcích

7.2.1. Deskriptivní statistika

Pro klinické zjištění kognitivního deficitu byly převedeny hrubé skóry testů na T-skóry dle normativních dat zdravé populace (Havlík et al., 2021). T-skóry testů domén Rychlost zpracování a Pracovní paměť, byly sečteny a tento součet byl převeden na celkový T-skór domén. U skupiny SIP bylo možné sečíst T-skóry všech 7 domén a získat tak kompozitní skór baterie MCCB a jeho T-skór. Protože test MSCEIT-ME byl u skupin SCH a ZO skórován pouze speciálními skóry SS_B4 získanými ze softwaru MSCEIT-ME, nebylo možné u nich získat pro tento test T-skór, a tudíž ani vypočítat kompozitní skór a jeho T-skór. Výkony skupin lze vidět v Tabulce 7.

Tabulka 7

Výkony skupin v baterii MCCB v T-skórech

	SCH (M ± SD)	SIP (M ± SD)	ZO (M ± SD)
TMT-A	30 ± 11	42 ± 11	42 ± 10
BACS-SC	32 ± 12	39 ± 9	47 ± 10
VF	31 ± 9	47 ± 11	51 ± 12
Rychlost zpracování	26 ± 10	39 ± 10	45 ± 10
CPT-IP	41 ± 12	45 ± 11	49 ± 11
LNS	36 ± 10	36 ± 8	50 ± 10
WMS-SS	40 ± 12	43 ± 12	49 ± 13
Pracovní paměť	35 ± 12	37 ± 12	49 ± 13
HVLT-R	30 ± 11	43 ± 10	45 ± 12
BVMT-R	34 ± 11	44 ± 11	50 ± 10
NAB-M	39 ± 8	47 ± 10	50 ± 11
MSCEIT-ME	-	47 ± 10	-
MCCB	-	38 ± 11	-

Pozn. Hnědá = -2 SD, oranžová = -1.5 SD, žlutá = -1SD

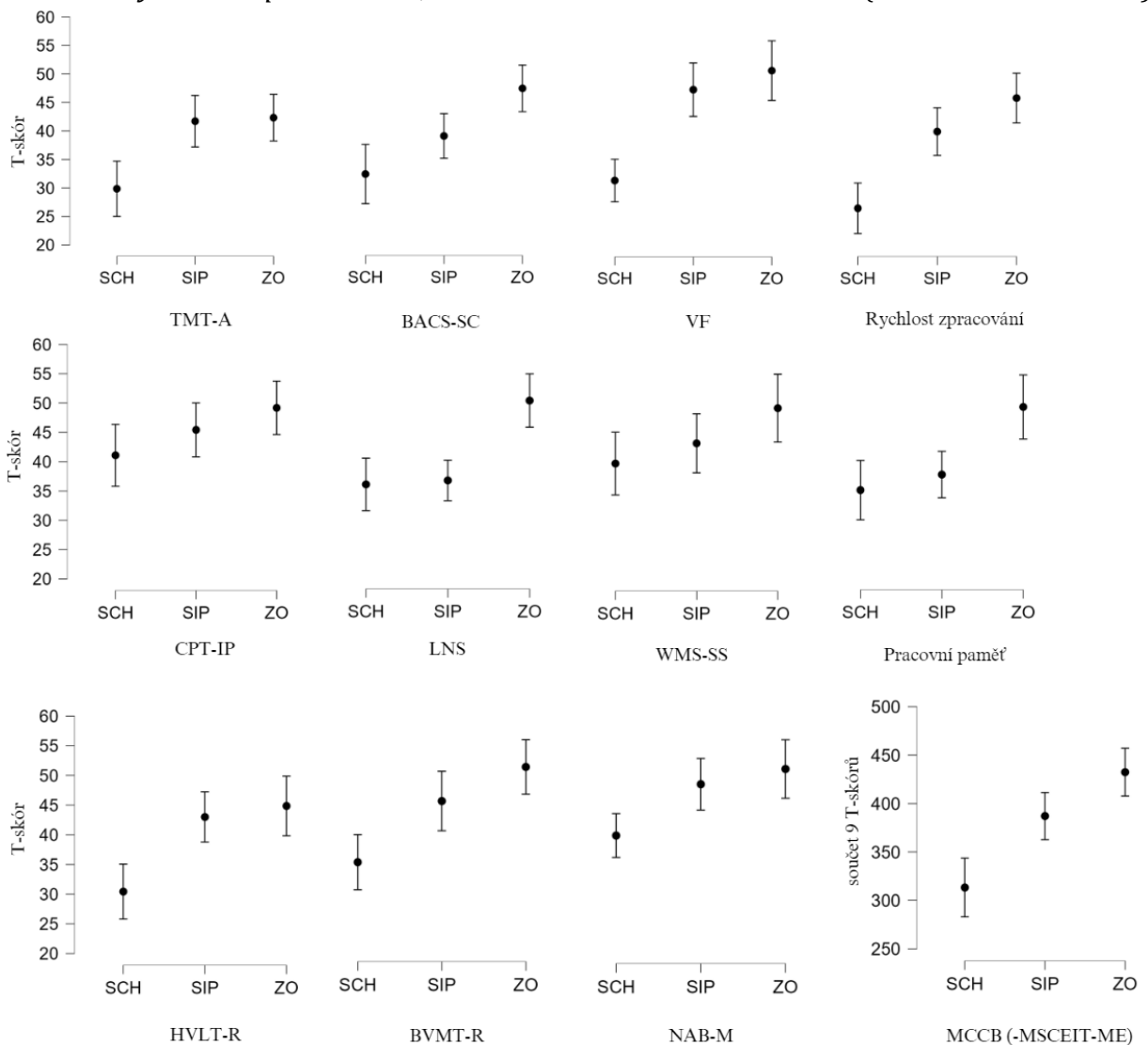
T-skóry ukazují, že skupina SCH skórovala 2 SD pod průměrem v testech TMT-A a HVLT-R a také celkově v doméně Rychlosti zpracování. Dále skórovaly 1,5 SD pod průměrem v testech BACS-SC, VF, BVMT-R a také celkově v doméně Pracovní paměti a 1 SD pod průměrem v testech LNS a NAB-M. Osoby se SIP skórovaly ve 2 testech 1 SD pod průměrem, a to v BACS-SC a LNS, a také celkově v doménách Rychlosti zpracování

a Pracovní paměti. Ve zbytku testů a domén byly jejich výkony v pásmu průměru (< 1 SD). Dle deskriptivní statistiky lze tedy říci, že skupina SCH měla kognitivní deficit ve více testech a doménách než skupina SIP a v naprosté většině byl deficit hlubší.

Pro názorné srovnání výkonu všech tří skupin v jednotlivých testech i doménách baterie MCCB (pokud sestávaly z vícero testů) jsou v Grafu 1 znázorněny průměrné výkony skupin měřené v T-skórech s 95% konfidenčním intervalem. V grafu je nakonec znázorněno i srovnání v kompozitním skóru, tedy v celkovém průměrném kognitivním výkonu tří skupin, k jehož získání bylo použito součtu T-skórů všech testů baterie MCCB kromě testu MSCEIT-ME, jelikož u skupin SCH a ZO byly u tohoto testu k dispozici jen speciální SS_B4 skóry, které nelze převést na T-skór. Bylo ale sečteno alespoň zbylých 9 testů, aby tak byl získán kompozitní skór „klasické“ neurokognitivní části baterie. V Grafu lze pozorovat častější a hlubší kognitivní deficit u osob se SCH oproti osobám se SIP.

Graf 1

Srovnání výkonů skupin v testech, doménách a celkové baterii MCCB (bez testu MSCEIT-ME)



7.2.2. Statistické srovnání skupin

Rychlost zpracování

TMT-A: Levenův test vyšel signifikantní, proto byla použita Welchova korekce. Rozdíly mezi skupinami byly signifikantní, $F(2, 38) = 7.02$, $p < 0.01$, $\eta^2_p = 0.226$. Dle Games-Howell (Tukey) post hoc testu byl výkon skupiny SCH byl signifikantně horší než skupiny SIP (MD = 15.43, SE = 4.45, $p < 0.01$) a skupiny ZO (MD = 16.1, SE = 4.35, $p < 0.01$), ale mezi SIP a ZO nebyly významné rozdíly (MD = 0.67, SE = 2.67, $p = 0.966$) (viz Graf 2).

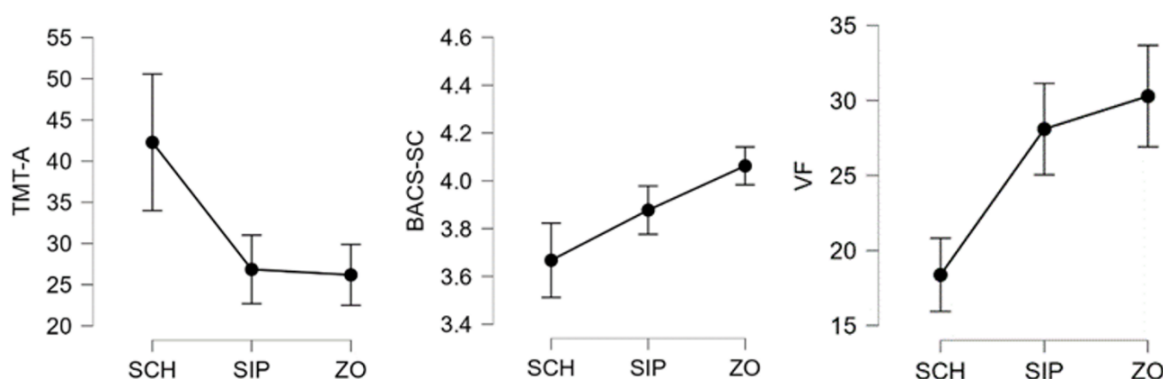
BACS-SC: Levenův test byl signifikantní, proto byla použita Welch korekce. Rozdíly mezi skupinami byly signifikantní, $F(2, 38) = 12.48$, $p < 0.001$, $\eta^2_p = 0.295$. Dle Games-Howell (Tukey) post hoc testu hůře než skupina ZO skórovala skupina SCH (MD = -0.4, SE = 0.08, $p < 0.001$) i skupina SIP (MD = -0.19, SE = 0.06, $p < 0.05$). Mezi skupinami SCH a SIP nebyl významný rozdíl (MD = -0.21, SE = 0.09, $p = 0.061$) (viz Graf 2).

VF: Rozdíly mezi skupinami byly signifikantní, $F(2, 60) = 19.63$, $p < 0.001$, $\eta^2_p = 0.396$. Tukey post hoc test ukázal, že skupina SCH podala signifikantně horší výkon než skupina a SIP (MD = -9.71, SE = 2.02, $p < 0.001$, Cohenovo $d = -1.48$) a než skupina ZO (MD = -11.91, SE = 2.02, $p < 0.001$, Cohenovo $d = -1.82$), ale mezi skupinami SIP a ZO nebyl významný rozdíl (MD = -2.19, SE = 2.02, $p = 0.528$, Cohenovo $d = -0.33$) (viz Graf 2).

Pro srovnání skupin v celkové doméně byly použity T-skóry. Rozdíly byly signifikantní, $F(2, 60) = 23.02$, $p < 0.001$, $\eta^2_p = 0.434$. Dle Tukey post hoc testu podávala skupina SCH horší výkon než skupina SIP (MD = -34.43, SE = 7.14, $p < 0.001$, Cohenovo $d = -1.49$) i skupina ZO (MD = -46.71, SE = 7.14, $p < 0.001$, Cohenovo $d = -2.02$), avšak výkon skupiny SIP a ZO se významně nelišil (MD = -12.29, SE = 7.14, $p = 0.206$, Cohenovo $d = -0.53$) (viz Graf 3).

Graf 2

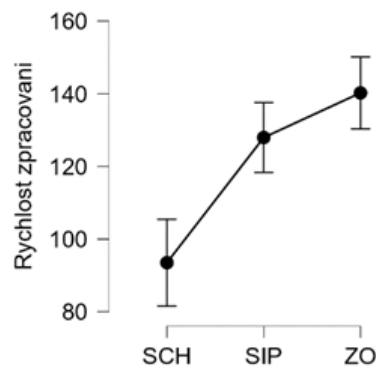
Výkony skupin v testech domény Rychlost zpracování



Pozn. Výkony jsou zobrazeny v hrubých skórech.

Graf 3

Výkony skupin v celkové doméně Rychlost zpracování



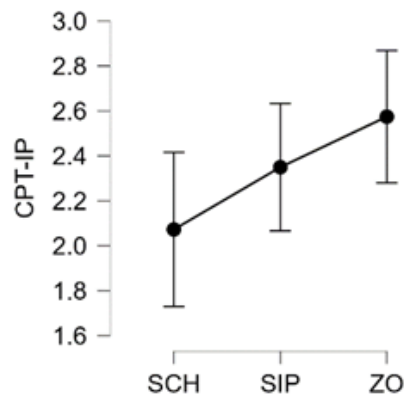
Pozn. Výkony jsou zobrazeny v T-skórech.

Pozornost/vigilance

CPT-IP: Rozdíly mezi skupinami se neukázaly jako signifikantní, $F(2, 60) = 2.9$, $p = 0.063$, $\eta^2_p = 0.088$. Tukey post hoc test našel signifikantní rozdíl mezi skupinami SCH a ZO (MD = -0.5, SE = 2.09, $p = 0.05$, Cohenovo $d = -0.74$), kdy skupina SCH skórovala hůře (viz Graf 4).

Graf 4

Výkony skupin v testu CPT-IP zastupujícím doménu Pozornost/vigilance



Pozn. Výsledky jsou zobrazeny v hrubých skórech.

Pracovní paměť

LNS: Rozdíly mezi skupinami byly signifikantní, $F(2, 60) = 12.96$, $p < 0.001$, $\eta^2_p = 0.302$. Tukey post hoc test ukázal, že hůře než skupina ZO skórovaly jak skupina SCH (MD = -4.29, SE = 0.93, $p < 0.001$, Cohenovo $d = -1.43$), tak skupina SIP (MD = -3.86, SE = 0.93, $p < 0.001$, Cohenovo $d = -1.28$), avšak mezi skupinami SCH a SIP nebyly významné rozdíly (MD = -0.43, SE = 0.93, $p = 0.889$, Cohenovo $d = -0.14$) (viz Graf 5).

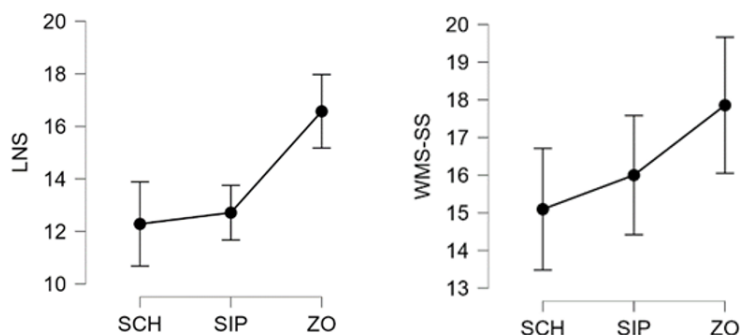
WMS-SS: Rozdíly mezi skupinami se neukázaly jako signifikantní, $F(2, 60) = 3.09$, $p = 0.053$, $\eta^2_p = 0.093$. Tukey post hoc test našel signifikantní rozdíl mezi skupinami SCH

a ZO (MD = -2.76, SE = 1.13, $p < 0.05$, Cohenovo $d = -0.75$), kdy skupina SCH skórovala hůře (viz Graf 5).

Pro srovnání skupin v celkové doméně byly použity součty jejich T-skórů. Rozdíly byly signifikantní, $F(2, 60) = 9.37$, $p < 0.001$, $\eta^2_p = 0.238$. Tukey post hoc test ukázal, že horší výkon než skupina ZO měly jak skupina SCH (MD = -23.48, SE = 5.79, $p < 0.001$, Cohenovo $d = -1.25$), tak skupina SIP (MD = -19.38, SE = 5.79, $p < 0.01$, Cohenovo $d = -1.03$), avšak skupiny SCH a SIP se významně nelišily (MD = -4.1, SE = 5.79, $p = 0.760$, Cohenovo $d = -0.22$) (viz Graf 6).

Graf 5

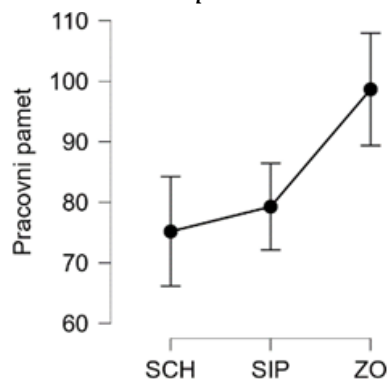
Výkony skupin v testech zastupujících doménu Pracovní paměť



Pozn. Výkony jsou zobrazeny v hrubých skórech.

Graf 6

Výkony skupin v celkové doméně Pracovní paměť



Pozn. Výkony jsou zobrazeny v T-skórech.

Verbální učení a paměť

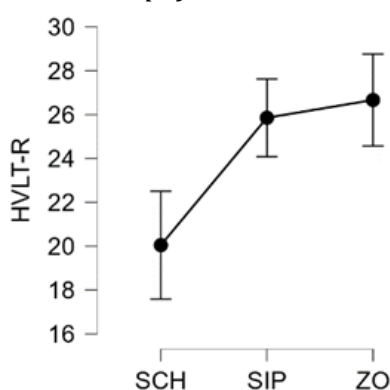
HVLT-R: Rozdíly mezi skupinami byly signifikantní, $F(2, 60) = 12.52$, $p < 0.001$, $\eta^2_p = 0.294$. Tukey post hoc test ukázal, že skupina SCH skórovala významně hůře než skupina SIP (MD = -5.81, SE = 1.44, $p < 0.001$, Cohenovo $d = -1.24$) a než skupina ZO (MD = -6.62, SE = 1.44, $p < 0.001$, Cohenovo $d = -1.42$), ale mezi skupinami SIP a ZO nebyl významný rozdíl (MD = -0.81, SE = 1.44, $p = 0.841$, Cohenovo $d = -0.17$) (viz Graf 7).

Vizuální učení a paměť

BVMT-R: Rozdíly mezi skupinami byly signifikantní, $F(2, 60) = 13.93$, $p < 0.001$, $\eta^2_p = 0.317$. Tukey post hoc test ukázal, že skupina SCH skórovala hůře než skupina SIP (MD = -6.43, SE = 1.73, $p < 0.01$, Cohenovo $d = -1.14$) a skupina ZO (MD = -8.86, SE = 1.73, $p < 0.001$, Cohenovo $d = -1.58$), ale mezi skupinami SIP a ZO nebyly významné rozdíly (MD = -2.43, SE = 1.73, $p = 0.347$, Cohenovo $d = -0.43$) (viz Graf 8).

Graf 7

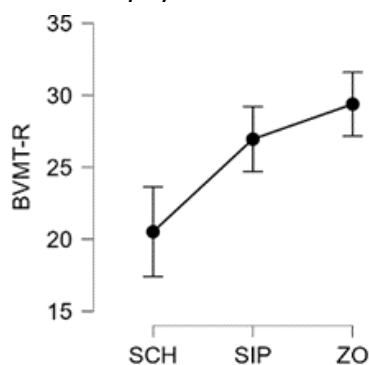
Výkon skupin v testu HVLТ-R zastupujícím doménu Verbální učení a paměť



Pozn. Výkony jsou zobrazeny v hrubých skórech.

Graf 8

Výkon skupin v testu BVMT-R zastupujícím doménu Vizuální učení a paměť



Pozn. Výkony jsou zobrazeny v hrubých skórech.

Uvažování a řešení problémů

NAB-M: Pro nenormální rozložení byl zde použit Kruskal-Wallis H test, který ukázal, že mezi skupinami byly signifikantní rozdíly, $H(2) = 11.82$, $p < 0.01$. Dunn post hoc test ukázal, že skupina SCH skórovala hůře než skupina SIP ($p < 0.05$) a skupina ZO ($p < 0.01$), avšak mezi skupinami SIP a ZO nebyl významný rozdíl ($p = 0.082$) (viz Graf 9).

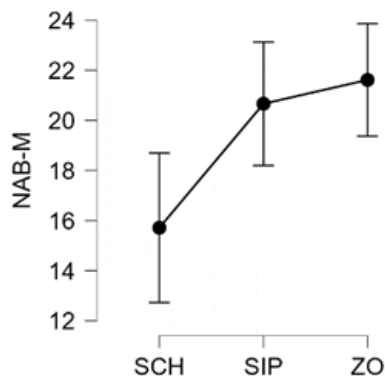
Sociální kognice

MSCEIT-ME: Pro nenormální rozložení byl zde použit Kruskal-Wallis H test, který ukázal, že mezi skupinami nebyly signifikantní rozdíly, $H(2) = 4.14$, $p = 0.126$.

Dunn post hoc test našel významný rozdíl mezi skupinou SCH a SIP ($p < 0.05$), kdy skupina SCH skórovala hůře než skupina SIP (viz Graf 10).

Graf 9

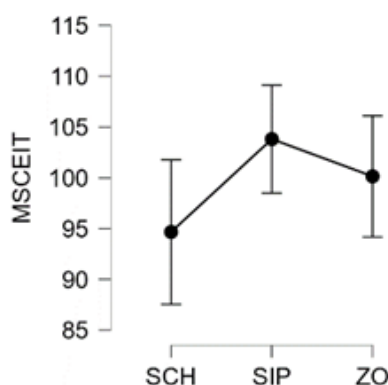
Výkon skupin v testu NAB-M zastupujícím doménu Uvažování a řešení problémů



Pozn. Výkony jsou zobrazeny v hrubých skórech.

Graf 10

Výkon skupin v testu MSCEIT-ME zastupujícím doménu Sociální kognice



Pozn. Výkony jsou zobrazeny ve speciálních skórech SS_B4.

Souhrnně lze uzavřít, že statisticky významné rozdíly mezi skupinami SCH a SIP bylo možné pozorovat v testech TMT-A, VF, i celkové doméně Rychlost zpracování, dále v testech HVLIT-R, BVMT-R a NAB-M, zastupující domény Verbálního učení a paměti, Vizuálního učení a paměti a Uvažování a řešení problémů, kdy vždy výkon skupiny SIP byl lepší. Lze tedy říci, že skupina SIP má statisticky významně menší kognitivní deficit v těchto čtyřech doménách; v ostatních doménách se mezi nimi neprokázaly statisticky významné rozdíly. Hypotéza H1a tedy byla tímto podpořena.

Dále mezi skupinou se SIP a ZO bylo možno pozorovat významné rozdíly v testech BACS-SC, LNS a celkové doméně Pracovní paměť, kterou je možné označit za jedinou doménu, ve které mají osoby se SP signifikantně vyšší kognitivní deficit než osoby ZO;

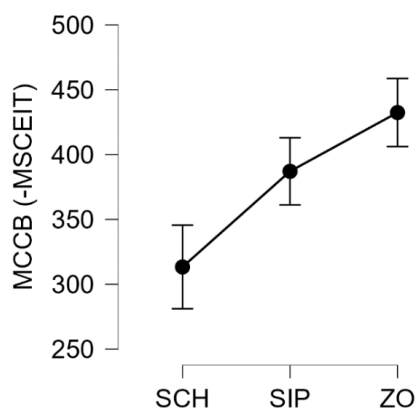
v ostatních doménách se výkony skupin SIP a ZO významně neliší. Hypotéza H1b tedy tímto nebyla podpořena.

Pro srovnání skupin SCH a SIP ve vizuální kognici lze použít vizuálně založené testy TMT-A, BACS, CPT-IP, WMS-SS, BVMT-R a NAB-M, z nichž pouze ve třech, konkrétně TMT-A, BVMT-R a NAB-M, prokázaly osoby se SIP signifikantně lepší výkony, ve zbylých 3 nikoliv. Hypotéza H2 tedy byla částečně podpořena, viz kapitolu 8.1.3. pro diskuzi.

Nakonec byla provedena one-way ANOVA kompozitního skóru, který sestával ze součtu T-skórů všech testů kromě testu MSCEIT-ME z důvodu nemožnosti ho převést na T-skór u skupin SCH a ZO. Mezi skupinami byly nalezeny signifikantní rozdíly, $F(2, 60) = 19.67$, $p < 0.001$, $\eta^2_p = 0.396$. Tukey post hoc test ukázal, že skupina SCH podávala signifikantně horší výkon než skupina SIP (MD = -73.76, SE = 19.17, $p < 0.001$, Cohenovo $d = -1.19$) a skupina ZO (MD = -119.1, SE = 19.17, $p < 0.001$, Cohenovo $d = -1.92$), a ačkoliv skupina SIP skórovala hůře než skupina ZO, rozdíl nebyl statisticky významný (MD = -45.33, SE = 19.17, $p = 0.055$, Cohenovo $d = -0.73$) (viz Graf 11).

Graf 11

Výkony skupin dle kompozitního skóru MCCB bez testu MSCEIT



Pozn. Výkony jsou součtem T-skórů 9 testů baterie MCCB kromě testu MSCEIT.

7.3. Vliv dalších proměnných na kognitivní funkce u SIP

Délka užívání PL

Délka byla použita jako měřítko míry působení PL na mozek; nebyly shledány žádné zásadní rozdíly ve frekvenci užívání (vždy na min. týdenní bázi), která by násobila neurotoxický vliv. Pearsonova korelace ukázala mezi délkou užívání PL a výkonem v testu BACS-SC negativní silný vztah ($r = -0.519$, $p < 0.05$), výkonem v testu NAB-M středně silný negativní vztah ($r = -0.470$, $p < 0.05$) a celkovou doménou Pracovní paměti středně silný negativní vztah ($r = -0.463$, $p < 0.05$). Je tedy možné říci, že mezi délkou užívání PL

a výkonem v doménách Uvažování a řešení problémů a Pracovní paměti je negativní středně silný vztah, s výkonem v testu BACS-SC je poté silný negativní vztah. Mezi celkovým výkonem v MCCB a délkou užívání PL nebyl významný vztah ($r = - 0.373$, $p = 0.096$).

Lineární regrese ukázala, že délka užívání PL predikovala 27 % výkonu v testu BACS-SC ($b = -0.59$, $\beta = - 0.52$, $SE = 0.22$, $p < 0.05$), tedy měla negativní vliv na výkon v něm. Negativní vliv měla také na výkon v doméně Uvažování a řešení problémů reprezentované testem NAB-M, kde vysvětlovala 22 % výkonu ($b = -0.29$, $\beta = - 0.47$, $SE = 0.12$, $p < 0.05$) a na výkon v celkové doméně Pracovní paměti ($b = -0.48$, $\beta = - 0.46$, $SE = 0.21$, $p < 0.05$), kde vysvětlovala 22 % rozptylu (viz Tabulka 8). Na celkový kognitivní výkon však vliv neměla, a proto je hypotéza H3a podpořena jen částečně.

Doba abstinence od PL

Pearsonova korelace ukázala, že doba abstinence od PL korelovala silně pozitivně v testem TMT-A ($r = 0.645$, $p < 0.01$), a také středně silně negativně s doménou Rychlosti zpracování ($r = - 0.454$, $p < 0.05$). Jelikož hrubý skór TMT-A je vyjádřen délkou v sekundách potřebnou k dokončení testu, výsledek znamená, že delší doba abstinence od PL měla vztah s horším (pomalejším) výkonem v testu TMT-A. Totéž napovídá středně silný negativní vztah délky abstinence a výkonu v doméně Rychlosti zpracování vyjádřenou T-skórem. S výkonem v baterii MCCB vyjádřeným T-skórem neměla doba abstinence od PL významný vztah ($r = - 0.249$, $p = 0.277$).

Lineární regrese ukázala, že doba abstinence predikovala 42 % rozptylu výkonu v testu TMT-A, a to tak, že pozitivně zvyšovala čas potřebný k jeho dokončení, tedy na něj měla negativní vliv ($b = 7.42$, $\beta = 0.65$, $SE = 1.96$, $p < 0.01$). Stejně tak měla negativní vliv na celkový výkon v doméně Rychlost zpracování, vysvětlovala 21 % rozptylu ($b = - 5.47$, $\beta = - 0.45$, $SE = 2.46$, $p < 0.05$) (viz Tabulka 8). Jelikož test TMT-A a doména Rychlosti zpracování byly jedinými měřítky kognice, které byly ovlivněny dobou abstinence, nebyla hypotéza H3b podpořena.

Počet epizod SIP

Dle Pearsonovy korelace měl počet epizod SIP silný negativní vztah s výkonem v testu BACS-SC ($r = - 0.587$, $p < 0.01$), středně silný negativní vztah s testem HVLT-R, který zastupuje doménu Verbální učení a paměť ($r = - 0.491$, $p < 0.05$) a také středně silný negativní vztah s doménou Rychlosti zpracování ($r = - 0.492$, $p < 0.05$). Počet epizod SIP měl také silný negativní vztah s výkonem v celé baterii MCCB ($r = - 0.521$, $p < 0.05$).

Počet prodělaných epizod SIP predikoval výkon v testu BACS-SC ze 34 %, lineární regrese ukázala, že měl na výkon negativní vliv ($b = -1.56$, $\beta = -0.59$, $SE = 0.49$, $p < 0.01$). Stejně tak měl negativní vliv na výkon v testu HVLT-R ($b = -1.56$, $\beta = -0.59$, $SE = 0.49$, $p < 0.01$), u kterého predikoval 24 % rozptylu hodnot. Negativně ovlivňoval také celkovou roménu Rychlosti zpracování ($b = -1.25$, $\beta = -0.49$, $SE = 0.51$, $p < 0.05$), u které vysvětloval 24 % rozptylu a měl také negativní vliv na výsledek v celkovém kompozitním skóru baterie ($b = -1.56$, $\beta = -0.52$, $SE = 0.59$, $p < 0.05$), u kterého vysvětloval 27 % rozptylu (viz Tabulka 8). Výsledky tedy naznačují, že počet epizod SIP měl vliv na celkový kognitivní výkon u osob se SIP a hypotéza H3c tudíž byla podpořena.

Doba odstupu od poslední epizody SIP

Pearsonova korelace nenalezla významný vztah mezi žádným z testů baterie MCCB a dobou odstupu od poslední epizody SIP. Vztah nebyl nalezen ani mezi dobou odstupu a kompozitním T-skórem celé baterie ($r = 0.119$, $p = 0.609$).

Taktéž lineární regrese nepotvrdila vliv doby odstupu od poslední epizody SIP na žádný z testů baterie MCCB ani baterii celkově. Hypotéza H3d, tedy že mezi odstupem od poslední SIP a kognitivním výkonem není vztah, byla podpořena.

Tabulka 8

Vliv sledovaných proměnných na kognitivní výkonu osob se SIP

Sledovaná proměnná	Predikovaný výkon	Míra predikce	Vztah v β
Délka užívání PL	BACS-SC	27 %	-0.52*
	NAB-M	22 %	-0.47*
	Pracovní paměť	22 %	-0.46*
Doba abstinence od PL	TMT-A	42 %	0.65 (neg. vliv)**
	Rychlost zpracování	21 %	-0.45*
Počet epizod SIP	BACS-SC	34 %	-0.59**
	HVLT-R	24 %	-0.59**
	Rychlost zpracování	24 %	-0.49*
	MCCB	27 %	-0.52*
Dobrá odstup od poslední SIP	-	-	-

Pozn. * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$

7.4. Kvalita života osob se SIP

Výsledky dotazníku Q-LES-Q-SF naměřené u skupiny SIP byly podrobeny analýze reliability, a to v rámci jedné škály, neboť dotazník opakovaně prokazuje jednofaktorovou strukturu (Tišanská & Kožený, 2019). Analýza ukázala, že dotazník dobře splňuje kritéria vnitřní konzistence dle Cronbachovy $\alpha = 0.880$. Položky s nejvyšší rozlišovací schopností, tedy nejvyšším korelačním koeficientem s celkovým skórem, byly položky Q5 – Společenský život ($r = 0.779$) a Q13 – Schopnost pracovat/věnovat se zábavě ($r = 0.741$).

Osoby se SIP skórovaly průměrně 48 body ze 70 možných ($M = 48.05$, $SD = 10.41$, min 24, max 68). Na Likertově škále 1-5 hodnotily nejlépe položku Q1 – Tělesné zdraví ($M = 3.96$, $SD = 1.12$) a Q13 – Schopnost pracovat/věnovat se zábavě ($M = 3.76$, $SD = 1.22$), nejhůře poté položky Q9 – Sexuální zájmy ($M = 2.24$, $SD = 1.45$) a Q14 – Pocit celkové životní pohody ($M = 3.1$, $SD = 1.41$). V normativním souboru (Tišanská & Kožený, 2019) skórovaly osoby se schizofrenií průměrně 46 bodů ($M = 45.64$, $SD = 10.42$). Při převedení hrubých skóru osob se SIP na percentily odpovídaly průměrné výsledky skupiny 60. percentilu (96% CI [55.4-64.4]) a průměrný výsledek osob se schizofrenií 52. percentilu (96% CI [47.7-55.7]) (viz Tabulka 9). Dá tedy říci, že osoby se SIP hodnotily svou kvalitu života pouze velmi lehce nadprůměrně v porovnání s osobami se SCH, přičemž konfidenční intervaly se lehce překrývají, a proto není možné s jistotou říci, že je tento rozdíl významný. Hypotéza H4, tedy že není rozdíl mezi kvalitou života osob se SIP a SCH, byla podpořena. Normativní data od zdravých osob se bohužel nepodařilo dohledat, tudíž je srovnání provedeno pouze s pacienty se schizofrenií.

Tabulka 9

Hodnocení kvality života skupin SIP s SCH dotazníkem Q-LES-Q-SF

Skupina	M ± SD	Percentil [95% CI]
SCH	45.64 ± 10.42	52 [47.7-55.7]
SIP	48.05 ± 10.41	60 [55.4-64.4]

Pozn. CI = konfidenční interval

Pearsonova korelace ukázala, že výsledek dotazníku Q-LES-Q-SF středně silně negativně koreluje s T-skórem získaným v baterii MCCB ($r = -0.472$, $p < 0.05$), tedy lepší kognitivní výkon je spojen s horší kvalitou života. Lineární regrese ukázala, že kognitivní výkon v baterii MCCB vysvětluje 22 % rozptylu a má na subjektivně hodnocenou kvalitu života středně silný negativní vliv ($b = -0.43$, $\beta = -0.47$, $SE = 0.19$, $p < 0.05$). Ukazuje se, že kognitivní výkon má vliv na subjektivně hodnocenou kvalitu života a hypotéza H5 tudíž

nebyla podpořena. Jediný konkrétní test koreloval s kvalitou života, a to CPT-IP ($r = -0.469$, $p < 0.05$), který také predikoval 22 % rozptylu hodnot kvality života ($b = -7.83$, $\beta = -0.47$, $SE = 3.39$, $p < 0.05$).

V Tabulce 10 je možné vidět shrnutí odpovědí na stanovené hypotézy H1-H5, které všechny výše uvedené výsledky přináší. V následující kapitole bude diskutován význam výsledků, stejně tak jako jejich zasazení do aktuálních poznatků a implikace pro praxi.

Tabulka 10

Přehled výsledků testování hypotéz

Hypotéza	Závěr
H1a: Kognice SCH \neq SIP	Podpořena
H1b: Kognice SIP \neq ZO	Nepodpořena
H2: Ušetření vizuální kognice u SIP oproti SCH	Částečně podpořena
H3a: Délka užívání PL má vztah s kognicí SIP	Částečně podpořena
H3b: Délka abstinence má vztah s kognicí SIP	Nepodpořena
H3c: Počet epizod SIP má vztah s kognicí SIP	Podpořena
H3d: Odstup od poslední SIP nemá vztah s kognicí SIP	Podpořena
H4: Kvalita života SCH = SIP	Podpořena
H5: Kognice SIP nemá vztah s kvalitou života SIP	Nepodpořena

Pozn. Pro plné znění hypotéz viz kapitola 5.2., pro odůvodnění závěrů viz kapitoly 8.1. až 8.3.

8. Diskuze

V rámci této práce byly vyšetřeny kognitivní funkce 21 osob se substancemi indukovanou psychózou (SIP) a srovnány s 21 osobami se schizofrenií (SCH) a 21 zdravými osobami (ZO). Hlavními výsledky této práce jsou důkazy pro významné rozdíly v kognici mezi osobami se SIP a SCH a naopak velmi podobný výkon mezi osobami se SIP a ZO. Na kognitivní funkce u SIP měl největší negativní vliv počet epizod SIP, naopak doba užívání psychoaktivních látek (PL) či doba abstinence měly jen částečný vliv. Kvalita života se mezi osobami se SCH a se SIP nelišila, přičemž u osob se SIP měl kognitivní deficit na kvalitu života u SIP pozitivní vliv. Nyní budou výsledky rozebrány podrobněji.

8.1. Kognitivní funkce skupin

8.1.1. SCH versus SIP

Výkon osob se SIP a osob ve SCH bylo možné srovnat hned v několika měřítkách. To nejobecnější, tedy kompozitní skóre (v našem případě bez testu MSCEIT-ME kvůli nemožnosti převést na T-skóre u SCH) ukazuje, že osoby se SIP mají statisticky významně nižší kognitivní deficit než osoby se SCH. T-skóre taktéž ukazují, že osoby se SIP neskórovaly v žádném z testů ani domén pod hranicí 1.5 SD pod průměrem (což by např. dle Petersona et al. (2004) jinak bylo možné považovat za objektivní důkaz narušení kognice), kdežto osoby se SCH skórovaly 1.5 SD pod průměrem ve dvou doménách (Pracovní paměť a Vizuální učení a paměť) a ve dvou testech Rychlosti zpracování (BACS-SC a VF) a dokonce 2 SD pod průměrem ve dvou doménách (Rychlost zpracování a Verbální učení a paměť) a jednom testu Rychlosti zpracování (TMT-A). Při porovnávání hrubých skóre a rozboru jednotlivých testů a domén lze pozorovat, že skupina se SIP má v porovnání se SCH statisticky menší kognitivní deficit v pěti testech z deseti možných (v TMT-A, VF, HVLIT-R, BVMT-R a NAB-M) které zastupují celkem čtyři domény ze sedmi možných (Rychlost zpracování, Verbální učení a paměť, Vizuální učení a paměť a Uvažování a Řešení problémů). Je možné tedy uzavřít, že osoby se SIP mají menší kognitivní deficit než osoby se SCH a že **aktuální výsledky podporují hypotézu H1a**.

Tento výsledek je možné považovat za vůbec nejdůležitější z této práce. Dokazuje, že osoby s přechodnou SIP nemají narušenou kognici v takové míře, jako osoby se schizofrenií, a tudíž že by kognitivní funkce mohly být zvažovány i při diferenciální diagnostice. Výsledky tohoto výzkumu také poměrně zapadají do konceptualizace vztahu diagnóz SIP a SCH nastíněné v teoretické části. Jedním ze zásadních metodologických

problémů při srovnávání kognice SIP a SCH je nejasné vymezení diagnózy SIP, kdy někteří autoři věří, že SIP může přetrvávat i několik let, a to i navzdory ustání v užívání PL (Grelotti et al., 2010). V návaznosti na model Bramness et al. (2012) se lze ale domnívat, že takto dlouze přetrvávající poruchy jsou spíše součtem vysoké vrozené vulnerability k primární psychóze, kterou stresor v podobě užívání PL spustí, a nikoliv projevem pouze přechodné SIP. Diferenciace mezi SIP a schizofrenií je i ve studiích srovnávajících kognici mezi nimi velkou výzvou a mohou vést k nejasnému oddělení těchto dvou diagnóz (Srisurapanont et al., 2011). Tato práce se proto pokusila co nejdůkladněji definovat SIP jako krátkou a přechodnou diagnózu a skutečně se ukázalo, že takovéto osoby mají kognitivní funkce oproti primární psychóze zachovalejší. Na důležitost takového vymezení poukázala i studie Chena et al. (2015), kteří prokázali rozdíl v kognitivním deficitu mezi skupinou s krátkou a dlouhotrvající SIP, kdy osoby s krátkou SIP měly kognici ve srovnatelném stavu se zdravými osobami, kdežto osoby s dlouhotrvající SIP měly podobný deficit, jako osoby se schizofrenií. Výsledky této práce přesně odpovídají výsledkům této studie. Taktéž Hart et al. (2012), kteří se zabývali kognicí uživatelů metamfetaminu upozorňují, že mnoho studií, které u těchto osob prokazují kognitivní deficit, tak činí pouze na základě rozdílnosti výkonu od zdravých osob, který nemusí být ale klinicky signifikantní, a také nesrovnává výsledky s normativními daty. Tyto metodologické nejasnosti by tedy mohly být jedním z důvodů, proč výsledky této práce nejsou v souladu s metaanalýzou Gicas et al. (2022), podle kterých osoby se SIP mají stejně hluboký kognitivní deficit jako osoby se SCH. Sami autoři upozorňují na častou nízkou kvalitu studií zahrnutých v metaanalýze, a proto i zde je možné hledat zdroj nesouhlasu výsledků. Do budoucna bude nutné zaměřit se na studie s precizní metodologií a velkou statistickou silou.

Je možné se domnívat, že rozdíl v kognici mezi krátkou, přechodnou SIP a dlouhotrvající SIP či primární psychózou je projevem zvýšené vulnerability k rozvoji primární psychózy, která by se mohla projevovat právě jako kognitivní deficit, tedy jako jakýsi endofenotyp primární psychózy (Ivleva et al., 2010). Větší kognitivní narušení u osob se schizofrenií a dlouhotrvající SIP také zapadá do neurovývojového modelu psychóz, kdy podkladem pro onemocnění jsou vývojové deficity pozorovatelné již před propuknutím nemoci. Participanti se SIP v této práci byli taktéž dotazováni na výskyt onemocnění schizofrenního okruhu v rodině a u žádného participanta ze skupiny se takovéto onemocnění v rodině skutečně nevyskytovalo, což u nich snižuje možnost

genetické vulnerability pro primární psychózy, avšak tato predispozice se vyloučit nedá. Pro zkoumání těchto hypotéz by bylo zapotřebí provést longitudinální studie kognice dětí či adolescentů, u kterých se později v životě vyvine SIP či u kterých užívání PL spustí schizofrenii.

8.1.2. SIP versus ZO

Při hledání odpovědi na otázku, zda mají osoby se SIP větší kognitivní deficit oproti zdravým osobám, je možné se opět obrátit na výsledky srovnání kompozitního skóru baterie MCCB (opět bez testu MSCEIT-ME), podle kterého se tyto dvě skupiny statisticky významně neliší. Taktéž fakt, že osoby se SIP skórují pouze ve dvou testech (BACS-SC a LNS) a jimi zastupovaných dvou doménách Rychlost zpracování a Pracovní paměť 1 SD pod průměrem, není přesvědčivým důkazem o kognitivním deficitu oproti zdravým osobám. V analýze hrubých skóre se ukázalo, že pouze ve dvou testech (BACS-SC a LNS) a jediné doméně (Pracovní paměť) se statisticky významně lišil výkon osob se SIP a ZO. **Aktuální výsledky tedy nepodporují hypotézu H1b.**

Tento výsledek je ale v podstatě velmi pozitivní pro skupinu pacientů, kteří touto přechodnou psychózou projdou, neboť napovídá, že psychotická zkušenost nemusí vést k takovému narušení, jako při primární psychóze. Tento výsledek však není v souladu s metaanalýzou autorů Gicas et al. (2022), dle kterých byla vystavěna tato hypotéza a kteří došli k závěru, že u SIP se vyskytuje kognitivní narušení oproti ZO i osobám, které užívají PL, ale neprošly nikdy SIP. Vysvětlení tohoto nesouhlasu je možné hledat zaprvé ve výběru pacientů v této práci, kdy kritériem pro zařazení byla jejich subjektivní výpověď, a nikoliv zhodnocení zkušeným klinickým pracovníkem pro stanovení diagnózy SIP, které by jako jediné mohlo zaručit maximální validitu zařazení vhodných osob do skupiny SIP. Dalším možným důvodem pro tento nesoulad je fakt, že studie zahrnuté v metaanalýze Gicas et al. (2022) někdy neobsahují informace o délce trvání SIP (např. Srisurapanont et al. (2020) či Uhlmann et al. (2017)) a není jisté, že definují SIP jako krátkou a přechodnou psychózu (a nikoliv jako dlouhotrvající, potenciálně primární), což může způsobovat významné rozdíly v kognici. Naopak aktuální výsledky souhlasí s výsledky studie Chena et al. (2015), podle kterých osoby se SIP v krátké a přechodné podobě mají srovnatelný kognitivní výkon jako zdravé osoby. Zdá se tedy důležité jasně definovat skupinu SIP a sledovat také další proměnné, jako délku užívání, délku abstinence, počet epizod SIP (viz dále) či typ užívané látky, které všechny mohou mít na kognici vliv. Stejně tak jako v metaanalýze Gicas et al. (2022), i v této práci jsou všechny tyto proměnné velmi

heterogenní, což může přispívat ke slučování rozdílných typů pacientů, a tudíž odlišných výkonů. Nakonec je ale důležité vyzdvihnout, že ve dvou testech se rozdíl v kognitivním výkonu mezi SIP a ZO skutečně ukázal, a to v testech BACS-SC a LNS a také v doméně Pracovní paměti, což by mohly být specifické ukazatele kognitivního deficitu u osob se SIP oproti ZO.

8.1.3. Vizuelní kognice u SIP

V metaanalýze Gicas et al. (2022) byla také navržena otázka pro budoucí zkoumání týkající se „ušetření“ vizuelně založené kognice u osob se SIP oproti SCH. Tato hypotéza vzešla z výsledku studie Ezzatpanah et al. (2014), kteří prokázali u SIP lepší výkon v Testu vizuelního vyhledávání a pozornosti (*Visual Search and Attention Test, VSAT*), dále ze studie Khawara et al. (2014), kteří u SIP shledali lepší prostorovou pracovní paměť měřenou testem WMS-SS, a nakonec Fitzgeralda et al. (2004), kteří u SIP shledali lepší vizuoprostorové schopnosti měřené Kostkami z WAIS-III a Rey-Osterriethovou komplexní figurou oproti osobám se SCH. V baterii MCCB je obsažen jen test WMS-SS, ve kterém osoby se SIP ale neskórovaly signifikantně lépe, než osoby se SCH. Osoby se SIP ale skórovaly lépe v testech TMT-A a NAB-M, do kterých se částečně promítá vizuelní vyhledávání a pozornost, ačkoliv nejsou jejich specifickými měřítky. Taktéž v testu BVMR, který, stejně tak jako Rey-Osterriethova komplexní figura, vyžaduje vizuoprostorové schopnosti, skórovaly osoby se SIP signifikantně lépe, než osoby se SCH. **Tyto výsledky tedy přináší částečnou podporu pro hypotézu H2.** V dalších testech vyžadujících vizuelně založenou kognici, tedy v BACS-SC a CPT-IP, avšak osoby se SIP neskórovaly lépe, proto je závěrem i této práce vyjádření nutnosti specifitějšího a důkladnějšího prozkoumání fenoménu ušetřené vizuelně zaměřené pozornosti SIP, aby mohla být tato hypotéza plně ověřena. Autoři metaanalýzy Gicas et al. (2022) navrhuji jako jedno z možných vysvětlení tohoto jevu modulační vliv stimulantů na vizuelní zpracování, kdy u zdravých jedinců dávka metamfetaminu zvyšuje aktivitu ve vizuelním kortexu, což by mohlo vést ke zlepšené vizuelní pozornosti. Dlouhodobé vystavení stimulantům by poté mohlo vést také k přetrvávající zvýšené výkonnosti ve vizuelně založené kognici. Jak studie Khawara et al. (2014), tak studie Fitzgeralda et al. (2004) studují osoby s nediferenciovanou SIP, tedy není jisté, že byla způsobena stimulanty. I v této práci jsou zahrnuty 3 osoby (14.3 % ze skupiny SIP), které udávaly, že jejich epizody SOP byly způsobeny konopím, tedy nestimulační PL. Z tohoto důvodu by bylo vhodné se v budoucích studiích zaměřit pouze na SIP vyvolané stimulanty a také přesněji

odůvodnit neurobiologické mechanismy, kterým by tyto PL mohly působit na vizuálně založenou kognici, a nejlépe diferenciovat, na jakou doménu konkrétně (pozornost, paměť, vizuoprostorové schopnosti aj.).

8.2. Vliv proměnných na kognici u SIP

8.2.1. Délka užívání

Při korelaci i regresní analýze se ukázalo, že délka užívání PL neměla vliv na souhrnný výkon měřený kompozitním skórem baterie MCCB, avšak byla tři měřítka, na která délka užívání měla vliv, a to byl výkon v testu BACS-SC, tedy měřítko Rychlosti zpracování, NAB-M, tedy měřítko Uvažování a řešení problémů, a v celkové doméně Pracovní paměti. Zdá se tedy, že PL mohou mít specificky vliv na některé funkce a v dalších studiích by bylo vhodné zaměřit se specificky na to, na jaké domény je vliv největší a jaký je pro takový jev neurobiologický korelát. **Hypotéza H3a byla tedy částečně podpořena.** Výsledek, že délka užívání nemá jasně negativní vliv na celkové kognitivní funkce, se zdá zprvu překvapivý, ale při bližším prostudování literatury je zřejmé, že nepanuje jasná shoda ohledně negativního vlivu PL na kognici. Metaanalýza Potvina et al. (2018), ze které také vychází tato hypotéza, prokázala jistý kognitivní deficit u uživatelů metamfetaminu v mnoha doménách, ale autoři poukazují na fakt, že jsou pouze mírného rozsahu a nemusí být klinicky signifikantní. Upozorňují také na publikační bias. Největší kognitivní deficity také pozorovali ve funkcích spojených s odměnou, impulzivitou a emočním rozhodováním, které nejsou baterií MCCB zkoumány, a dále v sociální kognici – zde aktuální výsledky testu MSCEIT-ME nesouhlasí. Nejmenší vliv pozorovali autoři u rychlosti zpracování, vizuoprostorových schopností či vizuálního učení, což je poměrně v souladu s aktuálními výsledky, neboť i zde jsou tyto vizuálně založené funkce poměrně ušetřeny. Taktéž Hart et al. (2012) dochází ve svém přehledu k závěru, že uživatelé metamfetaminu se v kognitivním výkonu liší od zdravých osob jen v minimu měřítek, a navíc často i tyto výkony spadají do normy. Výsledky této práce jsou v souladu také s metaanalýzou Frazera et al. (2018), kteří zkoumali studie věnující se uživatelům kokainu a došli k závěru, že dosavadní evidence nepodporuje názor, že chronické užívání kokainu je spojeno s rozsáhlými kognitivními deficity, pouze s pozměněnými mozkovými strukturami, metabolismem, či hladinami kyslíku v krvi. Jediné domény, u kterých se prokázal negativní vliv tohoto stimulantu na kognici, byly pracovní paměť a exekutivní funkce, což přesně souhlasí s aktuálními výsledky, kdy délka užívání měla vliv na doménu Pracovní paměti a test NAB-M, měřící také exekutivní funkce. Nakonec v metaanalýze

Cadet a Bisagno (2016) uzavírají, že uživatelé metamfetaminu, kokainu či konopí mají abnormální na cíl zaměřené chování spojené s koritko-striato-limbickými okruhy, ale tyto biochemické a strukturální abnormality se promítají do kognice nejspíš jen mírně; navíc některé tyto deficity se mohou vyskytovat již premorbidně. Tito autoři také navrhují, že s dobou abstinence se kognice může zlepšovat – při zkoumání vztahu doby užívání a kognice nebyla doba abstinence v této práci kontrolována, což je jistý metodologický nedostatek, který mohl vést ke zkreslení výsledků.

8.2.2. Doba abstinence

Doba abstinence neměla vztah s mírou kognitivního deficitu měřenou kompozitním skórem MCCB, a tak **nebyla hypotéza H3b podpořena**. Metodologický nedostatek, který mohl vést k tomuto výsledku, je absence kontroly počtu epizod, který měl na kognici vliv. Vzhledem k tomu, že ale užívání PL nemělo vliv na kognici, jeví se jako logické, že ani abstinence nevedla naopak ke zlepšování kognice. Dean et al. (2013), z jejichž metaanalýzy vychází tato hypotéza, poznamenávají, že výsledky vztahu abstinence a zlepšení kognice jsou smíšené – zdá se, že jen dle některých studií se některé domény se zlepšují, navíc tyto studie jsou často průřezové, a tak neumožňují sledovat premorbidní fungování. Jediná longitudinální studie se silným experimentálním designem našla zlepšení kognice v některých podskupinách uživatelů. Taktéž v metaanalýze studií zabývajících se vlivem konopí na kognici Schreiera a Dunna (2012) se ukázalo, že kognitivní funkce se nejspíše zotavují již do 25 dní abstinence a jelikož v této práci abstinovala naprostá většina osob déle než měsíc, nemuselo být toto zlepšení zachyceno. Poněkud překvapivý výsledek této práce je silný negativní vliv délky abstinence na výkon doméně Rychlosti zpracování, konkrétně v testu TMT-A, kde doba abstinence vysvětlovala 42 % rozptylu hodnot, což je překvapivě silný negativní efekt. Pro takovýto jev nepodařilo najít podporu v jiných studiích. Je možná dílem chybné metodologie, ačkoliv nebyla nalezena žádná metodologická chyba, která by k takovému výsledku vedla. Pro vysvětlení takového jevu by bylo zapotřebí provést důkladnější výzkum vlivu abstinence na doménu rychlosti zpracování.

8.2.3. Počet epizod SIP

Dále byl zkoumán vliv počtu prodělaných epizod SIP na kognici. Ukázalo se, že vyšší počet prodělaných epizod predikoval kognitivní deficit měřený kompozitním skórem baterie MCCB, a proto **byla hypotéza H3c podpořena**. Dále tato proměnná predikovala i výkon v jednotlivých testech BACS-SC, měřícím rychlost zpracování a také

výkon v celkové doméně Rychlosti zpracování a v testu HVLT-R, měřícím verbální učení a paměť a doménu. Jelikož rychlost zpracování i verbální učení a paměť jsou považovány za dvě nejsilněji zasažené kognitivní funkce u schizofrenie (Antoniades et al., 2018; Knowles et al., 2010), nabízí se vysvětlení, že s opakováním psychotických zkušeností se SIP skutečně začíná přibližovat v tomto kognitivním fenotypu schizofrenii, sčítá se vrozená vulnerabilita a narůstající stres v podobě vlivu PL na mozek a SIP se posouvá na spektru od přechodné epizody ke schizofrenii tak, jak navrhuje model Bramness et al. (2012). Tato hypotéza vyžaduje jistě další zkoumání, ale vzhledem k tomu, že vliv samotného užívání PL na kognici se zde nepodařilo prokázat, ale naopak na ni měl vliv počet epizod SIP, je možné se domnívat, že kognitivní deficit u osob se SIP je skutečně způsoben spíše jejich psychotickými zkušenostmi než samotným užíváním PL, což se opět jeví jako důležitý výsledek této práce. Pro ověření takovéto hypotézy by bylo ale zapotřebí opět srovnat uživatele PL, kteří prošli SIP a kteří jí neprošli, aby bylo možno soudit, do jaké míry způsobuje prohloubení kognitivního deficitu právě psychotická zkušenost.

8.2.4. Doba odstupu od SIP

Nakonec byl zkoumán vliv doby odstupu od poslední epizody SIP na kognici, kde se neprokázal žádný vliv a **byla tudíž podpořena hypotéza H3d**. Výsledek je v souladu s poznatky o kognitivním deficitu u psychotických poruch, u kterých se ukazuje být dlouhodobě stabilní (McCleery & Nuechterlein, 2019) – pokud je tedy lehký deficit v kognici u SIP způsoben psychotickými epizodami, jak naznačují výsledky této práce, měl by tento deficit být dlouhodobě stabilní a nikoliv výrazně ovlivněný délkou abstinence, u které se skutečně nepodařilo prokázat pozitivní vliv na kognici.

8.3. Kvalita života osob se SIP

8.3.1. Srovnání kvality života SCH a SIP

Při zhodnocení výsledků srovnání kvality života osob se SIP s se SCH bylo nutné se obrátit na percentilové normy získané od osob se SCH, neboť jiná data bohužel nebyla k dispozici. Toto srovnání je poměrně simplexní, neboť pracuje jen s průměry a neumožňuje párové srovnání mezi probandy, jako tomu bylo učiněno v případě kognice, a také neumožňuje prokázat, zda jsou shledané rozdíly statisticky významné. Při převádění hrubých skóre osob se SIP na percentily také nebyly sledovány demografické proměnné (daná normativní data toto neumožňují), a tak není možné vyloučit, že na celkový výsledek měly vliv i jiné proměnné než pouze diagnóza SIP. Nalezený rozdíl mezi

skupinami o zhruba 8 percentilových bodů a lehký překryv konfidenčních intervalů percentilového umístění naznačuje, že rozdíly mezi skupinami nejsou výrazné, a tak **je podpořena hypotéza H4**, ačkoliv velmi slabou metodologií. Zásadním nedostatkem je také nemožnost srovnání s normativními daty, která se pro českou ani zahraniční populaci nepodařila dohledat, a tak není možné porovnat prožívanou kvalitu života osob s těmito diagnózami s normální, zdravou populací a říci, zda je jejich kvalita života diagnózou zhoršena. Jak uvádí Tišanská a Kožený (2019), dotazník je možno používat spíše k hodnocení změn v prožívané kvalitě života v závislosti na momentálním klinickém stavu pacienta a spokojenosti s léčbou. Na kvalitu života jistě mají vliv i další proměnné – např. všichni participanti ze skupiny SIP byli hospitalizováni, kdyžto osoby se schizofrenií byly rekrutovány z v té době ambulantních pacientů. Další důležité proměnné mohou být rodinná či ekonomická situace a u těchto osob specificky také např. doba hospitalizace, délka abstinence či délka celoživotního užívání PL, které by bylo vhodné v příštích studiích kvality života u osob se SIP sledovat.

8.3.2. Vliv kognice na kvalitu života u SIP

Dále byl zkoumán vztah kognitivního fungování vyjádřeného kompozitním skórem v baterii MCCB a kvality života: mezi těmito proměnnými byl prokázán signifikantní vztah, a to takový, že čím lepší byl kognitivní výkon osob, tím hůře hodnotily svou kvalitu života. **Hypotéza H5 tedy nebyla podpořena.** Tato hypotéza vycházela z metaanalýzy studií zkoumajících vztah kognitivních funkcí a kvality života u schizofrenie Tolmana a Kurtze (2012), podle které byly analogicky předpokládány stejné vztahy i u diagnózy SIP. Podle této metaanalýzy většina neurokognitivních domén neměla signifikantní vztah se subjektivně hodnocenou kvalitou života, s výjimkami verbálních schopností (měřenou WAIS – Slovníkem) a rychlostí zpracování (měřenou TMT-A a kódováním symbolů), u nichž obou lepší výkon souvisel s nižší kvalitou života, a verbální fluencí, která měla naopak pozitivní vztah ke kvalitě života. Zdá se tedy, že tedy existují měřítka, v nichž lepší výkony negativně ovlivňují kvalitu života. V této práci se pouze u jediného měřítka prokázal negativní vliv na kvalitu života, a to test pozornosti a vigilance CPT-IP. Nabízí se tedy v budoucnosti lépe prozkoumat, které konkrétní měřítka ovlivňují negativně subjektivně vnímanou kvalitu života a jakým způsobem je možné tento vztah vysvětlit. Aktuální výsledky jsou v souladu se studií Narvaez et al. (2008), ve které lepší kognitivní výkon pacientů se schizofrenií také souvisel s horší subjektivně hodnocenou kvalitou života. Autoři spekulují, že tento efekt může být dán tím, že osoby se zachovalejší kognicí

mají větší vhlad do svého psychiatrického onemocnění a více vnímají dopad diagnózy na jejich život. Lepší kognice tímto způsobem dle autorů může vést k větší depresivitě, která má poté moderující vliv na subjektivně vnímanou kvalitu života. Taktéž čeští autoři Šídlová et al. (2011) došli k podobnému výsledku, kdy horší subjektivně hodnocené kognitivní funkce souvisely s lepší subjektivně vnímanou kvalitou života. Výsledky této práce naznačují, že podobný jev by mohl nastávat i u osob se SIP, tedy že si díky svým zachovalejším kognitivním funkcím uvědomují tíživou situaci svého života. Je důležité mít na paměti, že osoby ze skupiny SIP měly poměrně nenarušené kognitivní funkce a zároveň byly hospitalizované kvůli syndromu závislosti na PL. Taková konstelace zcela logicky může vést k horšímu hodnocení momentální kvality života a je vhodným terapeutickým cílem zaměřit se na tyto osoby a pracovat s nimi na případných depresivních symptomech a zlepšování subjektivně vnímané kvality života.

8.4. Limity práce

Ač byla po celou dobu tvorby této práce vyvíjena maximální snaha provést kvalitní výzkum, je tato práce zatížena mnohými limity. V první řadě je zásadním nedostatkem malá velikost vzorku, která byla způsobena časovým limitem pro vypracování práce a také obtížným nábořem populace se SIP, neboť tyto osoby často nejsou dobře zachyceny zdravotnickým systémem, jsou vedeny pod jinými diagnózami či mají komorbidity, které je vyřadily z tohoto výzkumu kognice. Ačkoliv je vzorek srovnatelný s podobnými studii, nenaplnuje zcela požadovanou velikost pro dostatečnou velikost efektu vztahů.

Z kapacitních důvodů spolupracujících zařízení byla vymezena skupina SIP na základně subjektivního reportování zkušeností se SIP a zhodnocení autorkou práce, zda daná osoba bude zařazena do skupiny SIP, tudíž není možné zaručit naprosto validní sestavení skupiny SIP tak, jak by to udělal zkušený klinik, ačkoliv výběr byl vždy konzultován s pracovníky zařízení. Dalším metodologickým nedostatkem je tolerance diagnózy ADHD při zařazení do skupiny SIP – ačkoliv je zde neurokognitivní deficit nespecifický a velmi variabilní a vždy byl zaléčen medikací, mohl ovlivnit výkon těchto osob. Limitem je také samovýběr pacientů skupiny SIP, kdy je možné, že se hlásil jen určitý typ osob. Vzorek také sestává z naprosté většiny z mužů, neboť se podařilo navázat spolupráci zejména s mužskými odděleními, tudíž tato práce neposkytuje informace o ženské části této populace, kterou je nutné v budoucnosti prozkoumat.

Tak jako v podobných studiích, i zde byla skupina SIP velmi heterogenní co se týče např. typu užívaných látek. Na jednotlivé substance by bylo vhodné se zaměřovat

odděleně, neboť působí odlišnými biochemickými mechanismy a mohou mít tudíž odlišný účinek na mozek a jeho funkce. Taktéž riziko progresu SIP do schizofrenie se mezi různými látkami liší (Kendler et al., 2019). Osoby však často látky kombinují a v anamnéze užívání se jich vyskytuje více, v našich krajinách je zejména alkohol a konopí častou kombinací ostatních PL, což znemožňuje sledovat „očistěný“ vliv jednotlivých látek. Jistým nedostatkem také byl fakt, že nebyla sledována konzumace tabáku, která může mít vliv jak na kognitivní výkon, tak dle některých teorií může být etiologickým agens při rozvoji schizofrenie (viz kap. 2.6.4.).

Jako další nedostatek je vnímán test sociální kognice MSCEIT-ME, u kterého byl použit oficiální překlad, který bohužel obsahuje chyby gramatické i sémantické, a tak je pro probandy někdy nesrozumitelný, tudíž musí být zadání dovysvětleno, což narušuje kvalitu standardizace testu. Kvůli nemožnosti získat T-skóry pro tento test také nebylo možné spočítat úplný kompozitní skóre baterie MCCB, ačkoliv analýza jednotlivých testů a domén přináší bohatší informace o kognici.

V rámci zkoumání proměnných souvisejících s užíváním PL nebyly sledovány vlivy některých dalších proměnných, jako např. věk počátku užívání PL, kombinace PL či dědičnost závislosti a SIP a v budoucnosti by bylo vhodné mapovat vztahy těchto vlivů důkladněji a vytvořit komplexnější přehled (např. poměr počtu epizod SIP vůči době užívání PL, odstup od poslední epizody SIP vůči době abstinence, délka užívání do projevu první epizody SIP, průběh závislosti či SIP u blízkých příbuzných apod.).

Nakonec v rámci zkoumání kvality života také nebyly sledovány další proměnné (socioekonomický status, vztahová situace, finanční situace apod.), které mohou mít výrazný vliv na kvalitu života. Velkým nedostatkem je také využití normativních dat od osob se SCH pro srovnání s osobami se SIP, nikoliv párování na základě kovariátů. Srovnání s pouhým percentilovým skórem neumožňuje činit silně podložené závěry o srovnání kvality života těchto dvou skupin.

8.5. Budoucí směřování výzkumu

Tato práce také přináší některé podněty pro budoucí výzkum. Pro větší statistickou sílu by bylo důležité získat větší vzorek, nejlépe z vícero zařízení v České republice a demograficky vyvážený, zejména získat informace z ženské části populace. Důležité bude stanovit opět jasná kritéria pro zařazení do skupiny SIP, nejlépe zkušeným klinikem udělená diagnóza F1x.5 či F1x.7 dle MKN-10.

Vhodné by bylo také sledovat vícero klinických měřítek, jako obecnou psychopatologii (např. škálou PANSS či projektivními metodami jako ROR), případně inteligenci (např. testem WAIS-III). Vhodné by bylo prozkoumat důkladněji sociální kognici nad míru testu MSCEIT-ME či zdokonalit jeho český překlad. Přínosné by bylo také sledovat osobnostní rysy a patologii, např. některou z projektivních metod či testem MMPI-2, či zahrnout do analýz vícero proměnných ze socioekonomického pozadí osoba vícero anamnestických údajů (počátek užívání, medikace, heredita aj.).

Jistě by bylo vhodné rozřadit do zvláštních skupin uživatele různých látek, minimálně stimulantů a konopí, a zabývat se také vlivy konzumace alkoholu a tabáku. Metodologicky přínosné by bylo také zařadit skupinu uživatelů PL, u kterých se nikdy nerozvinula SIP, aby bylo možné pozorovat pouhý vliv PL na kognici a zjistit, zda je rozdíl mezi uživateli bez SIP a se SIP. Stejně tak by bylo přínosné zařadit skupinu s duální diagnózou, tedy se schizofrenií a syndromem závislosti, aby bylo možné pozorovat, jak na kognici působí souběh vlivů schizofrenie i užívání PL a zda je možné rozlišit mezi osobami s duální diagnózou a se SIP.

V rámci zkoumání kvality života by mohlo být přínosné zařadit i objektivní měřítko a zkoumat vztahy mezi objektivním a subjektivním posouzením kvality života probandů.

Nakonec v rámci statistických analýz by mohlo být přínosné provést explorační faktorovou analýzu či analýzu hlavních komponent výkonů v baterii MCCB u osob se SIP i SCH, aby tak mohla být zmapována potenciální odlišná struktura jejich kognitivního deficitu. Obvykle jsou výkony klinické populace srovnávány se sedmi doménami, které baterie MCCB měří u zdravých jedinců, avšak protože mozkové struktury mohou být u různých klinických populací odlišné, mohou u nich být odlišné i vztahy mezi těmito doménami (Mohn et al., 2017).

9. Závěr

Tato práce přinesla dílčí poznatky o kognitivním fungování osob se substancemi indukovanou psychózou (SIP) ve srovnání s osobami se schizofrenií i zdravými osobami, stejně tak jako o subjektivně hodnocené kvalitě života těchto osob. Mezi hlavní výsledky práce patří poznatek, že kognitivní funkce u osob se SIP byly významně ušetřeny v porovnání s osobami se schizofrenií – zejména v doménách rychlosti zpracování, verbální i vizuální paměti a řešení problémů. Ve většině měřítek se také osoby se SIP významně nelišily od zdravých osob a jejich kognitivní funkce byly v zásadě v normě, což je pozitivní výsledek pro tuto skupinu pacientů. Jediná doména, ve které si osoby se SIP vedly významně hůře než zdravé osoby, byla doména pracovní paměti, na kterou by se např. mohly zaměřovat terapeutické metody.

Přínosné jsou také poznatky o vlivu užívání psychoaktivních látek (PL) na kognici u osob se SIP. Ukázalo se, že samotné užívání PL mělo na kognici jen částečný vliv – např. doba užívání měla vliv pouze na domény pracovní paměti a uvažování a řešení problémů. Jak bylo předpokládáno, negativní vliv na celkový kognitivní výkon měl ale počet epizod SIP. S délkou odstupu od poslední epizody se kognice významně nelepšila, což taktéž odpovídá předpokladům. Nakonec bylo zjištěno, že osoby se SIP a se schizofrenií se výrazně nelišily v subjektivně vnímané kvalitě života. Překvapivým zjištěním bylo, že lepší kognitivní funkce u osob se SIP měly negativní vliv na kvalitu života. Možným vysvětlením pro tento úkaz je důkladnější uvědomování si tíživé životní situace spojené s hospitalizací a diagnózou u osob, které mají zachovalejší kognitivní funkce.

Ačkoliv se v práci vyskytovaly některé metodologické nedostatky, přináší nové informace o tématu, které dosud v českém prostředí nebylo příliš prozkoumáno, navíc za použití kvalitních a moderních psychodiagnostických metod. Přínosem jsou také informace o subjektivně prožívané kvalitě života osob se SIP, která je považována za důležitý cíl léčby. V rámci práce byla taktéž adresována určitá témata v této oblasti výzkumu, která mohou být v budoucnosti rozpracována a zlepšena – např. zařazení dalších skupin pacientů, sledování vlivu typu užívané látky, či komplexnější statistické postupy. Práce tak naplnila své cíle a může tímto přispět jak k výzkumu témat spojených s diagnózou SIP, tak i v klinické praxi.

Reference

- Abdel-Baki, A., Ouellet-Plamondon, C., Salvat, E., Grar, K., & Potvin, S. (2017). Symptomatic and functional outcomes of substance use disorder persistence 2 years after admission to a first-episode psychosis program. *Psychiatry Research*, *247*, 113-119. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.11.007>
- Akira, I., Ichiro, S., Tsuguo, K., Akiko, S., & Yoji, N. (1994). P300 component of event-related potentials in methamphetamine psychosis and schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *18*(3), 465-475. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(94\)90004-3](https://doi.org/10.1016/0278-5846(94)90004-3)
- Aleman, A., Hijman, R., De Haan, E. H. F., & Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: A meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, *156*(9), 1358-1366. <https://doi.org/10.1176/AJP.156.9.1358/ASSET/IMAGES/LARGE/AQ9F1.JPEG>
- Alexander, P. D., Gicas, K. M., Cheng, A., Lang, D. J., Procyshyn, R. M., Vertinsky, A. T., Panenka, W. J., Thornton, A. E., Rauscher, A., Wong, J. Y. X., Chan, T., Jones, A. A., Vila-Rodriguez, F., Honer, W. G., & Barr, A. M. (2019). A comparison of regional brain volumes and white matter connectivity in subjects with stimulant induced psychosis versus schizophrenia. *Psychopharmacology*, *236*(12), 3385-3399. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05298-w>
- Allen, S., J., Bharadwaj, R., Hyde, T. M., & Kleinman, J. E. (2021). Genetic neuropathology revisited: Gene expression in psychosis. In C. A. Tamminga, E. I. Ivleva, U. Reininghaus, & J. van Os (Eds.), *Psychotic disorders: Comprehensive conceptualization and treatments* (pp. 163-168).
- Altınbaş, K., Guloksuz, S., & van Os, J. (2021). Dimensional conceptualization of psychosis. In C. A. Tamminga, E. I. Ivleva, U. Reininghaus, & J. van Os (Eds.), *Psychotic disorders: Comprehensive conceptualization and treatments* (pp. 21-26).
- Altintas, M., Inanc, L., Oruc, G. A., Arpacioğlu, S., & Gulec, H. (2016). Clinical characteristics of synthetic cannabinoid-induced psychosis in relation to schizophrenia: A single-center cross-sectional analysis of concurrently hospitalized patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *12*, 1893-1900. <https://doi.org/10.2147/NDT.S107622>
- American Psychiatric Association (1952). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (1st ed.).

American Psychiatric Association (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed., text rev.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>

Andreasen, N. C. (1986). Scale for the assessment of thought, language and communication (TLC). *Schizophrenia Bulletin*, 12(3), 473-482. <https://doi.org/10.1093/schbul/12.3.473>

Andreasen, N. C. (2010). The lifetime trajectory of schizophrenia and the concept of neurodevelopment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(3), 409-415. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.3/nandreasen>

Andreasson, S., Engström, A., Allebeck, P., & Rydberg, U. (1987). Cannabis and schizophrenia: A longitudinal study of Swedish conscripts. *The Lancet*, 330(8574), 1483-1486. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(87\)92620-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(87)92620-1)

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. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 86, 166-175. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.12.001>

Arai, S., Takuma, K., Mizoguchi, H., Ibi, D., Nagai, T., Takahashi, K., Kamei, H., Nabeshima, T., & Yamada, K. (2008). Involvement of pallidotegmental neurons in methamphetamine- and MK-801-induced impairment of prepulse inhibition of the acoustic startle reflex in mice: Reversal by GABA_B receptor agonist baclofen. *Neuropsychopharmacology*, 33(13), 3164-3175. <https://doi.org/10.1038/NPP.2008.41>

Arendt, M., Mortensen, P. B., Rosenberg, R., Pedersen, C. B., & Waltoft, B. L. (2008). Familial predisposition for psychiatric disorder: Comparison of subjects treated for cannabis-induced psychosis and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 65(11), 1269-1274. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.65.11.1269>

Arendt, M., Rosenberg, R., Foldager, L., Perto, G., & Munk-Jørgensen, P. (2005). Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: Follow-up study of 535 incident cases. *The British Journal of Psychiatry*, 187(6), 510-515. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.6.510>

Ashton, C. H. (2001). Pharmacology and effects of cannabis: A brief review. *The British Journal of Psychiatry*, 178(2), 101-106. <https://doi.org/10.1192/BJP.178.2.101>

Ashok, A. H., Baugh, J., & Yeragani, V. K. (2012). Paul Eugen Bleuler and the origin of the term schizophrenia (Schizophreniegruppe). *Indian journal of psychiatry*, 54(1), 95–96. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.94660>

Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. *Psychology of Learning and Motivation*, 8, 47–89. [https://doi.org/10.1016/s0079-7421\(08\)60452-1](https://doi.org/10.1016/s0079-7421(08)60452-1)

Bagheri, M., Mokri, A., Khosravi, A., & Kabir, K. (2015). Effect of abstinence on depression, anxiety, and quality of life in chronic methamphetamine users in a therapeutic community. *International Journal of High Risk Behaviors & Addiction*, 4(3), Article e23903. <https://doi.org/10.5812/ijhrba.23903>

Bagney, A., Dompablo, M., Santabárbara, J., Moreno-Ortega, M., Lobo, A., Jimenez-Arriero, M. A., Palomo, T. & Rodriguez-Jimenez, R. (2015). Are negative symptoms really related to cognition in schizophrenia? *Psychiatry Research*, 230(2), 377-382. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.09.022>

Barkus, E., & Lewis, S. (2008). Schizotypy and psychosis-like experiences from recreational cannabis in a non-clinical sample. *Psychological Medicine*, 38(9), 1267–1276. <https://doi.org/10.1017/S0033291707002619>

Beer, M. (1996). Psychosis: A history of the concept. *Comprehensive Psychiatry*, 37(4), 273-291. [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(96\)90007-3](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(96)90007-3)

Bentall, R. P. (2003). *Madness explained: Psychosis and human nature*. London: Penguin.

Bernardin, F., Maheut-Bosser, A., & Paille, F. (2014). Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects. *Frontiers in Psychiatry*, 5, Article 78. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2014.00078>

Bezdíček, O., Michalec, J., Kališová, L., Kufa, T., Děchtěrenko, F., Chlebovcová, M., Havlík, F., Green, M. F., & Nuechterlein, K. H. (2020). Profile of cognitive deficits in schizophrenia and factor structure of the Czech MATRICS Consensus Cognitive Battery. *Schizophrenia research*, 218, 85–92. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.02.004>

Birnbaum, R., & Weinberger, D. (2017). Genetic insights into the neurodevelopmental origins of schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 18, 727–740. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.125>

Blanchard, J. J., Brown, S. A., Horan, W. P., & Sherwood, A. R. (2000). Substance use disorders in schizophrenia: Review, integration, and a proposed model. *Clinical Psychology Review*, 20(2), 207-234. [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(99\)00033-1](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(99)00033-1)

Bloemen, O., De Koning, M., Schmitz, N., Nieman, D., Becker, H., De Haan, L., Dingemans, P., Linszen, D. H., & van Amelsvoort, T. A. M. J. (2010). White-matter markers for psychosis in a prospective ultra-high-risk cohort. *Psychological Medicine*, *40*(8), 1297-1304. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991711>

Bloomfield, M. A. P., Morgan, C. J. A., Egerton, A., Kapur, S., Curran, H. V., & Howes, O. D. (2014). Dopaminergic function in cannabis users and its relationship to cannabis-induced psychotic symptoms. *Biological Psychiatry*, *75*(6), 470-478. <https://doi.org/10.1016/j.BIOPSYCH.2013.05.027>

Bolla, K. I., Brown, K., Eldreth, D., Tate, K., & Cadet, J. L. (2002). Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*, *59*(9), 1337-1343. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000031422.66442.49>

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 Psychiatrica Scandinavica*, *130*(1), 1-15. <https://doi.org/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? *Schizophrenia Bulletin*, *40*(4), 744-755. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBT085>

Bosanac, P., & Castle, D. J. (2013). Schizophrenia and depression. *The Medical Journal of Australia*, *199*(6), 36-39. <https://doi.org/10.5694/mja12.10516>

Bourque, F., van der Ven, E., & Malla, A. (2011). A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychological Medicine*, *41*(5), 897-910. <https://doi.org/10.1017/S0033291710001406>

Brady, K. T., & Sinha, R. (2005). Co-occurring mental and substance use disorders: The neurobiological effects of chronic stress. *The American Journal of Psychiatry*, *162*(8), 1483-1493. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1483>

Braff, D. (2021). Endophenotypes: A window on the genetics of schizophrenia. In C. A. Tamminga, E. I. Ivleva, U. Reininghaus, & J. van Os (Eds.), *Psychotic disorders: Comprehensive conceptualization and treatments* (pp. 184-192).

Bramness, J. G., Gundersen, Ø. H., Guterstam, J., Rognli, E. B., Konstenius, M., Løberg, E. M., Medhus, S., Tanum, L., & Franck, J. (2012). Amphetamine-induced psychosis - A

separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable? *BMC psychiatry*, 12, Article 221. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-221>

Bramness, J. G., & Rognli, E. B. (2016). Psychosis induced by amphetamines. *Current Opinion in Psychiatry*, 29(4), 236–241. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000254>

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

Burton, C. Z., Vella, L., Harvey, P. D., Patterson, T. L., Heaton, R. K., & Twamley, E. W. (2013). Factor structure of the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 146(1–3), 244–248. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2013.02.026>

Cadet, J. L., & Bisagno, V. (2016). Neuropsychological consequences of chronic drug use: Relevance to treatment approaches. *Frontiers in Psychiatry*, 6, Article 189. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2015.00189>

Cannon, M., Jones, P. B., & Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytic review. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 1080-1092. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1080>

Cannon T. D. (2015). How schizophrenia develops: Cognitive and brain mechanisms underlying onset of psychosis. *Trends in Cognitive Sciences*, 19(12), 744–756. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.09.009>

Cantor-Graae, E., & Selten, J. P. (2005). Schizophrenia and migration: A meta-analysis and review. *American Journal of Psychiatry*, 162(1), 12–24. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.162.1.12/ASSET/IMAGES/LARGE/N63F1.JPEG>

Carhart-Harris, R. L., Muthukumaraswamy, S., Roseman, L., Kaelen, M., Droog, W., Murphy, K., Tagliazucchi, E., Schenberg, E. E., Nest, T., Orban, C., Leech, R., Williams, L. T., Williams, T. M., Bolstridge, M., Sessa, B., McGonigle, J., Sereno, M. I., Nichols, D., Hellyer, P. J., ... Nutt, D. J. (2016). Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. *PNAS*, 113(17), 4853-4858. <https://doi.org/10.1073/pnas.1518377113>

Carlsson, A., & Lindqvist, M. (1963). Effect of chlorpromazine or haloperidol on the formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacologica et Toxicologica (Copenh)*, 20, 140-144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1963.tb01730.x>

Carvalho, C., & Vieira-Coelho, M. A. (2022). Cannabis induced psychosis: A systematic review on the role of genetic polymorphisms. *Pharmacological Research*, *181*, Article 106258. <https://doi.org/10.1016/j.PHRS.2022.106258>

Castner, S. A., & Goldman-Rakic, P. S. (1999). Long-lasting psychotomimetic consequences of repeated low-dose amphetamine exposure in rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology*, *20*(1), 10–28. [https://doi.org/10.1016/s0893-133x\(98\)00050-5](https://doi.org/10.1016/s0893-133x(98)00050-5)

Caton, C. L. M., Drake, R. E., Hasin, D. S., Dominguez, B., Shrout, P. E., Samet, S., & Schanzer, W. B. (2005). Differences between early-phase primary psychotic disorders with concurrent substance use and substance-induced psychoses. *Archives of General Psychiatry*, *62*(2), 137–145. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.2.137>

Chen, C. K., Lin, S. K., Chen, Y. C., Huang, M. C., Chen, T. T., Ree, S. C., & Wang, L. J. (2015). Persistence of psychotic symptoms as an indicator of cognitive impairment in methamphetamine users. *Drug and Alcohol Dependence*, *148*, 158–164. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.12.035>

Chen, C. K., Lin, S.-K., Sham, P. C., Ball, D., Loh, E.-W., Hsiao, C.-C., Chiang, Y.-L., Ree, S.-C., Lee, C.-H., & Murray, R. (2003). Pre-morbid characteristics and co-morbidity of methamphetamine users with and without psychosis. *Psychological Medicine*, *33*(8), 1407-1414. <https://doi.org/10.1017/S0033291703008353>

Chiang, M., Lombardi, D., Du, J., Makrum, U., Sitthichai, R., Harrington, A., Shukair, N., Zhao, M., & Fan, X. (2019). Methamphetamine-associated psychosis: Clinical presentation, biological basis, and treatment options. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, *34*(5), Article e2710. <https://doi.org/10.1002/hup.2710>

Chomynová, P., Grohmannová, K., Janíková, B., Rous, Z., Černíková, T., Cibulka, J., & Mravčík, V. (2022). *Souhrnná zpráva o závislostech v České republice 2021*. Praha: Úřad vlády České republiky.

Chopra, G. S. & Smith, J. W. (1974). Psychotic reactions following cannabis use in East Indians. *Archives of General Psychiatry*, *30*(1), 24-27. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1974.01760070014002>

Chudasama, Y., & Robbins, T. W. (2006). Functions of frontostriatal systems in cognition: Comparative neuropsychopharmacological studies in rats, monkeys and humans. *Biological Psychology*, *73*(1), 19–38. <https://doi.org/10.1016/j.BIOPSYCHO.2006.01.005>

Chung, Y. A., Peterson, B. S., Yoon, S. J., Cho, S. N., Chai, S., Jeong, J., & Kim, D. J. (2010). In vivo evidence for long-term CNS toxicity, associated with chronic binge use of methamphetamine. *Drug and Alcohol Dependence*, 111(1-2), 155-160. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.04.005>

Cohen, A. S., McGovern, J. E., Dinzeo, T. J., & Covington, M. A. (2014). Speech deficits in serious mental illness: A cognitive resource issue? *Schizophrenia Research*, 160, 173-179. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.032>

Courtney, K. E., & Ray, L. A. (2014). Methamphetamine: An update on epidemiology, pharmacology, clinical phenomenology, and treatment literature. *Drug and Alcohol Dependence*, 143(1), 11-21. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.08.003>

Cruickshank, C. C., & Dyer, K. R. (2009). A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. *Addiction*, 104(7), 1085-1099. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02564.x>

Davies M. (2003). The role of GABA_A receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 28(4), 263-274.

Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G., & Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization. *The American Journal of Psychiatry*, 148(11), 1474-1486. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.11.1474>

Dean, A. C., Groman, S. M., Morales, A. M., & London, E. D. (2013). An evaluation of the evidence that methamphetamine abuse causes cognitive decline in humans. *The American College of Neuropsychopharmacology*, 38(2), 259-274. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.179>

de Leon, J., & Diaz, F. J. (2005). A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophrenia Research*, 74(2-3), 135-157. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.02.010>

Dickerson, F., Stallings, C. R., Origoni, A. E., Vaughan, C., Khushalani, S., Schroeder, J., & Yolken, R. H., (2013). Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings, 1999-2011. *Psychiatric Services*, 64(1), 44-50. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201200143>

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. *Archives of General Psychiatry*, 64(5), 532-542. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.64.5.532>

Dickson, H., Laurens, K., Cullen, A., & Hodgins, S. (2012). Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia. *Psychological Medicine*, 42(4), 743-755. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001693>

Ding, J. B., & Hu, K. (2021). Cigarette smoking and schizophrenia: Etiology, clinical, pharmacological, and treatment implications. *Schizophrenia Research and Treatment*, Article 7698030. <https://doi.org/10.1155/2021/7698030>

D'Souza, D. C., Braley, G., Blaise, R., Vendetti, M., Oliver, S., Pittman, B., Ranganathan, M., Bhakta, S., Zimolo, Z., Cooper, T., & Perry, E. (2008). Effects of haloperidol on the behavioral, subjective, cognitive, motor, and neuroendocrine effects of Δ -9-tetrahydrocannabinol in humans. *Psychopharmacology*, 198(4), 587-603. <https://doi.org/10.1007/S00213-007-1042-2/TABLES/5>

D'Souza, D. C., Sewell, R. A., & Ranganathan, M. (2009). Cannabis and psychosis/schizophrenia: Human studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 259(7), 413-431. <https://doi.org/10.1007/S00406-009-0024-2>

Eack, S. M., & Newhill, C. E. (2007). Psychiatric symptoms and quality of life in schizophrenia: A meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 33(5), 1225-1237. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBL071>

Evans, K., & Sullivan, J. M. (2001). *Dual diagnosis: Counseling the mentally ill substance abuser*. New York: The Guilford Press.

Ezzatpanah, Z., Shariat, S. V., & Tehrani-Doost, M. (2014). Cognitive functions in methamphetamine induced psychosis compared to schizophrenia and normal subjects. *Iranian Journal of Psychiatry*, 9(3), 152-157.

Fett, A. K. J., Viechtbauer, W., Dominguez, M. de G., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 573-588. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2010.07.001>

Fiorentini, A., Cantú, F., Crisanti, C., Cereda, G., Oldani, L., & Brambilla, P. (2021). Substance-induced psychoses: An updated literature review. *Frontiers in Psychiatry*, 12, Article 694863. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.694863>

Fitzgerald, D., Lucas, S., Redoblado, M. A., Winter, V., Brennan, J., Anderson, J., & Harris, A. (2004). Cognitive functioning in young people with first episode psychosis:

relationship to diagnosis and clinical characteristics. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 38(7), 501–510. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2004.01403.x>

Forbes, N., Carrick, L., McIntosh, A., & Lawrie, S. (2009). Working memory in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychological Medicine*, 39(6), 889-905. doi:10.1017/S0033291708004558

Frankle, W. G., Himes, M., Mason, N. S., Mathis, C. A., & Narendran, R. (2022). Prefrontal and striatal dopamine release are inversely correlated in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 92(10), 791–799. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.05.009>

Frazer, K. M., Richards, Q., & Keith, D. R. (2018). The long-term effects of cocaine use on cognitive functioning: A systematic critical review. *Behavioural Brain Research*, 348, 241–262. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.04.005>

Ford, J. M., Hamilton, H. K., Llerena, K., Roach, B. J., & Mathalon, D. H. (2021). Neurophysiologic biomarkers of psychosis: Event-related potential biomarkers. In C. A. Tamminga, E. I. Ivleva, U. Reininghaus, & J. van Os (Eds.), *Psychotic disorders: Comprehensive conceptualization and treatments* (pp. 225-233).

Fowles, D. C. (1992). Schizophrenia: Diathesis-stress revisited. *Annual Review of Psychology*, 43, 303-336. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.43.020192.001511>

Fusar-Poli, P., Deste, G., Smieskova, R., Barlati, S., Yung, A. R., Howes, O., Stieglitz, R. D., Vita, A., McGuire, P., & Borgwardt, S. (2012). Cognitive functioning in prodromal psychosis: A meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 69(6), 562–571. <https://doi.org/10.1001/ARCHGENPSYCHIATRY.2011.1592>

Gaebel, W., & Zielasek, J. (2015) Focus on psychosis. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(1), 9-18. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.1/wgaebel>

Gan, H., Zhao, Y., Jiang, H., Zhu, Y., Chen, T., Tan, H., Zhong, N., Du, J., & Zhao, M. (2018). A research of methamphetamine induced psychosis in 1,430 individuals with methamphetamine use disorder: Clinical features and possible risk factors. *Frontiers in Psychiatry*, 9, Article 551. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2018.00551>

George, D., & Mallery, M. (2010). *SPSS for Windows step by step: A simple guide and reference, 17.0 update (10th ed.)*. Boston: Pearson.

Gicas, K. M., Parmar, P. K., Fabiano, G. F., & Mashhadi, F. (2022). Substance-induced psychosis and cognitive functioning: A systematic review. *Psychiatry Research*, 308, Article 114361. <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2021.114361>

Glasner-Edwards, S., & Mooney, L. J. (2014). Methamphetamine psychosis: Epidemiology and management. *CNS Drugs*, 28(12), 1115–1126.

<https://doi.org/10.1007/S40263-014-0209-8>

Goulding, S. M., Holtzman, C. W., Trotman, H. D., Ryan, A. T., Macdonald, A. N., Shapiro, D. I., Brasfield, J. L., & Walker, E. F. (2013). The prodrome and clinical risk for psychotic disorders. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 22(4), 557–567. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2013.04.002>

Grant, I., Gonzalez, R., Carey, C. L., Natarajan, L., & Wolfson, T. (2003). Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9(5), 679–689.

<https://doi.org/10.1017/S1355617703950016>

Grant, K. M., LeVan, T. D., Wells, S. M., Li, M., Stoltenberg, S. F., Gendelman, H. E., Carlo, G., & Bevins, R. A. (2012). Methamphetamine-associated psychosis. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 7(1), 113–139. <https://doi.org/10.1007/s11481-011-9288-1>

<https://doi.org/10.1007/s11481-011-9288-1>

Graybiel, A. M. (2008). Habits, rituals, and the evaluative brain. *Annual Review of Neuroscience*, 31, 359–387.

<https://doi.org/10.1146/ANNUREV.NEURO.29.051605.112851>

Grazioplene, R. G., & Cannon, T. D. (2021). Predictors of conversion to psychosis. In C. A. Tamminga, E. I. Ivleva, U. Reininghaus, & J. van Os (Eds.), *Psychotic disorders: Comprehensive conceptualization and treatments* (pp. 113-121).

Green, A. I., Drake, R. E., Brunette, M. F., & Noordsy, D. L. (2007). Schizophrenia and co-occurring substance use disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 164(3), 402-408.

<https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.3.402>

Green M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *The American Journal of Psychiatry*, 153(3), 321–330.

<https://doi.org/10.1176/ajp.153.3.321>

Green, M. F., Horan, W. P., & Lee, J. (2015). Social cognition in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(10), 620–631. <https://doi.org/10.1038/nrn4005>

Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia Bulletin*, 26(1), 119-136. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033430>

Green, M. F., Olivier, B., Crawley, J. N., Penn, D. L., & Silverstein, S. (2005). Social cognition in schizophrenia: Recommendations from the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia new approaches conference. *Schizophrenia Bulletin*, 31(4), 882–887. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi049>

Gregg, L., Barrowclough, C., & Haddock, G. (2007). Reasons for increased substance use in psychosis. *Clinical Psychology Review*, 27(4), 494-510. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2006.09.004>

Greifer, N. (2023, April 14). *Matching Methods*. <https://cran.r-project.org/web/packages/MatchIt/vignettes/matching-methods.html#nearest-neighbor-matching-method-nearest>

Grelotti, D. J., Kanayama, G., & Pope, H. G. (2010). Remission of persistent methamphetamine-induced psychosis after electroconvulsive therapy: Presentation of a case and review of the literature. *The American Journal of Psychiatry*, 167(1), 17-23. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08111695>

Greenstein, D., Lerch, J., Shaw, P., Clasen, L., Giedd, J., Gochman, P., Rapoport, J., & Gogtay, N. (2006). Childhood onset schizophrenia: cortical brain abnormalities as young adults. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(10), 1003-1012. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01658.x>

Grof, S. & Grof, C. (1986). Spiritual emergency: The understanding and treatment of transpersonal crises. *International Journal of Transpersonal Studies*, 36 (2). <http://dx.doi.org/10.24972/ijts.2017.36.2.30>

Harris, D., & Batki, S. L. (2000). Stimulant psychosis: Symptom profile anti acute clinical course. *American Journal on Addictions*, 9(1), 28–37. <https://doi.org/10.1080/10550490050172209>

Harrison, P. J. (2014). Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance. *Journal of Psychopharmacology*, 29(2), 85-96. <https://doi.org/10.1177/0269881114553647>

Hart, C. L., Marvin, C. B., Silver, R., & Smith, E. E. (2012). Is cognitive functioning impaired in methamphetamine users? A critical review. *Neuropsychopharmacology*, 37(3), 586–608. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.276>

Hasan, A., von Keller, R., Friemel, C. M., Hall, W., Schneider, M., Koethe, D., Leweke, F. M., Strube, W., & Hoch, E. (2020). Cannabis use and psychosis: A review of reviews.

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 270(4), 403–412.
<https://doi.org/10.1007/S00406-019-01068-Z>

Havlík, F., Michalec, J., Kališová, L., Děchtěrenko, F., Chlebovcová, M., Vaškovicová, M., & Bezdíček, O. (2021). The normative data study of the Czech MATRICS consensus cognitive battery. *The Clinical Neuropsychologist*, 35 (Sup1), S50-S64.
<https://doi.org/10.1080/13854046.2021.1962410>

Heinrichs, D. W., Hanlon, T. E., & Carpenter, W. T., Jr (1984). The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophrenia bulletin*, 10(3), 388–398. <https://doi.org/10.1093/schbul/10.3.388>

Henquet, C., Krabbendam, L., Spauwen, J., Kaplan, C., Lieb, R., Wittchen, H. U., & Van Os, J. (2005). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *British Medical Journal*, 330(7481), Article 11.
<https://doi.org/10.1136/BMJ.38267.664086.63>

Hoff, A. L., Svetina, C., Shields, G., Stewart, J., & DeLisi, L. E. (2005). Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 78(1), 27–34.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.05.010>

Houston, J. E., Murphy, J., Adamson, G., Stringer, M., & Shevlin, M. (2008). Childhood sexual abuse, early cannabis use, and psychosis: Testing an interaction model based on the national comorbidity survey. *Schizophrenia Bulletin*, 34(3), 580–585.
<https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBM127>

Howells, F. M., Uhlmann, A., Temmingh, H., Sinclair, H., Meintjes, E., Wilson, D., & Stein, D. J. (2014). 1H-magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) in methamphetamine dependence and methamphetamine induced psychosis. *Schizophrenia Research*, 153(1–3), 122–128. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2014.01.029>

Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III – the final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 549–562.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>

Hsieh, J. H., Stein, D. J., & Howells, F. M. (2014). The neurobiology of methamphetamine induced psychosis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, Article 537.
<https://doi.org/10.3389/FNHUM.2014.00537>

Hunt, G. E., Large, M. M., Cleary, M., Lai, H. M. X., & Saunders, J. B. (2018). Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and

clinical settings, 1990–2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 191, 234-258. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.07.011>

Hunter, A., Murray, R., Asher, L., & Leonardi-Bee, J. (2020). The effects of tobacco smoking, and prenatal tobacco smoke exposure, on risk of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Nicotine & Tobacco Research*, 22(1), 3–10. <https://doi.org/10.1093/ntr/nty160>

Ikeda, M., Okahisa, Y., Aleksic, B., Won, M., Kondo, N., Naruse, N., Aoyama-Uehara, K., Sora, I., Iyo, M., Hashimoto, R., Kawamura, Y., Nishida, N., Miyagawa, T., Takeda, M., Sasaki, T., Tokunaga, K., Ozaki, N., Ujike, H., & Iwata, N. (2013). Evidence for shared genetic risk between methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 38(10), 1864–1870. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.94>

Ingraham, L. J., & Kety, S. S. (2002). Adoption studies of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 97(1), 18-22. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(200021\)97:1<18::AID-AJMG4>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(200021)97:1<18::AID-AJMG4>3.0.CO;2-L)

Isohanni, M., Miettunen, J., & Penttilä, M. (2021). Life span development of schizophrenia: Symptoms, clinical course, and outcomes. In C. A. Tamminga, E. I. Ivleva, U. Reininghaus, & J. van Os (Eds.), *Psychotic disorders: Comprehensive conceptualization and treatments* (pp. 143-151).

Ivleva, E. I., Morris, D. W., Moates, A. F., Suppes, T., Thaker, G. K., & Tamminga, C. A. (2010). Genetics and intermediate phenotypes of the schizophrenia-bipolar disorder boundary. *Neuroscience & Behavioral Reviews*, 34, 897-921. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.11.022>

Jacobs, E., Fujii, D., Schiffman, J., & Bello, I. (2008). An exploratory analysis of neurocognition in methamphetamine-induced psychotic disorder and paranoid schizophrenia. *Cognitive and behavioral neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 21(2), 98–103. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e31816bdf90>

Jaspers, K. (1946). *Allgemeine Psychopathologie*. Berlin: Springer.

Johnson-Selfridge, M., & Zalewski, C. (2001). Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: Meta-analytic findings. *Schizophrenia Bulletin*, 27(2), 305-316. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006876>

Jordaan, G. P., & Emsley, R. (2014). Alcohol-induced psychotic disorder: A review. *Metabolic Brain Disease*, 29(2), 231–243. <https://doi.org/10.1007/s11011-013-9457-4>

Jordaan, G. P., Nel, D. G., Hewlett, R. H., & Emsley, R. (2009). Alcohol-induced psychotic disorder: A comparative study on the clinical characteristics of patients with alcohol dependence and schizophrenia. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 70(6), 870–876. <https://doi.org/10.15288/jsad.2009.70.870>

Kalina, K. (2001). *Mezioborový glosář pojmů z oblasti drog a drogových závislostí*. Praha: Filia Nova.

Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261-276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>

Keefe, R. S. E., 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. *Schizophrenia Research*, 68(2–3), 283–297. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2003.09.011>

Keefe, R. S. E., & Harvey, P. D. (2012). Cognitive impairment in schizophrenia. *Handbook of experimental pharmacology*, (213), 11–37. https://doi.org/10.1007/978-3-642-25758-2_2

Keefe, R. S. E., Perkins, D. O., Gu, H., Zipursky, R. B., Christensen, B. K., & Lieberman, J. A. (2006). A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 88(1–3), 26–35. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2006.06.041>

Kelly, J. F., Greene, M. C., & Bergman, B. G. (2018). Beyond abstinence: Changes in indices of quality of life with time in recovery in a nationally representative sample of U.S. adults. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 42(4), 770–780. <https://doi.org/10.1111/acer.13604>

Kendler, K. S., Ohlsson, H., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2019). Prediction of onset of substance-induced psychotic disorder and its progression to schizophrenia in a Swedish national sample. *The American journal of psychiatry*, 176(9), 711–719. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18101217>

Kern, R. S., Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Baade, L. E., Fenton, W. S., Gold, J. M., Keefe, R. S., Mesholam-Gately, R., Mintz, J., Seidman, L. J., Stover, E., & Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: co-norming and standardization. *The American Journal of Psychiatry*, 165(2), 214–220. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.0701004>

Keshavan, M. S., Torous, J., & Tandon, R. (2021). Conceptualization of psychosis in psychiatric nosology: Past, present, and the future. In C. A. Tamminga, E. I. Ivleva, U. Reininghaus, & J. van Os (Eds.), *Psychotic disorders: Comprehensive conceptualization and treatments* (pp. 3-20)

Khantzian, E. J. (1996). The self-medication hypothesis of substance use disorders: A reconsideration and recent applications. *Harvard Review of Psychiatry*, 4(5), 231-244. <https://doi.org/10.3109/10673229709030550>

Khawar, R., Malik, F., Chaudhry, H. R., Schloegelhofer, M., & Aschauer, H. (2014). Cognitive impairment and duration of untreated first episode psychoses in Pakistan. *Journal of the Indian Academy of Applied Psychology*, 40(1), 44-52.

Khokhar, J. Y., Dwiel, L. L., Henricks, A. M., Doucette, W. T., & Green, A. I. (2018). The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis. *Schizophrenia Research*, 194, 78-85. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.016>

Kitchen, H., Rofail, D., Heron, L., & Sacco, P. (2012). Cognitive impairment associated with schizophrenia: A review of the humanistic burden. *Advances in Therapy*, 29(2), 148-162. <https://doi.org/10.1007/s12325-012-0001-4>

Kittirattanapaiboon, P., Mahatnirunkul, S., Booncharoen, H., Thummawong, P., Dumrongchai, U., & Chutha, W. (2010). Long-term outcomes in methamphetamine psychosis patients after first hospitalisation. *Drug and alcohol review*, 29(4), 456-461. <https://doi.org/10.1111/j.1465-3362.2010.00196.x>

Knowles, E. E. M., David, A. S., & Reichenberg, A. (2010). Processing speed deficits in schizophrenia: Reexamining the evidence. *American Journal of Psychiatry*, 167(7), 828-835. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09070937>

Knowles, E. E. M., Weiser, M., David, A. S., Glahn, D. C., Davidson, M., & Reichenberg, A. (2015). The puzzle of processing speed, memory, and executive function impairments in schizophrenia: Fitting the pieces together. *Biological Psychiatry*, 78(11), 786-793. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2015.01.018>

Kopera, M., Wojnar, M., Brower, K., Glass, J., Nowosad, I., Gmaj, B., & Szelenberger, W. (2012). Cognitive functions in abstinent alcohol-dependent patients. *Alcohol*, 46(7), 665-671. <https://doi.org/10.1016/J.ALCOHOL.2012.04.005>

Kraguljac, N. V., McDonald, W. M., Widge, A. S., Rodriguez, C. I., Tohen, M., & Nemeroff, C. B. (2021). Neuroimaging biomarkers in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 178(6), 509-521. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20030340>

Krystal, J. H., D'Souza, D. C., Madonick, S., & Petrakis, I. L. (1999). Toward a rational pharmacotherapy of comorbid substance abuse in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 35(Supl. 1.), S35-S49. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00162-5](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00162-5)

Kumari, S., Malik, M., Florival, C., Manalai, P., & Sonje, S. (2017). An assessment of five (PANSS, SAPS, SANS, NSA-16, CGI-SCH) commonly used symptoms rating scales in schizophrenia and comparison to newer scales (CAINS, BNSS). *Journal of addiction research & therapy*, 8(3), 324. <https://doi.org/10.4172/2155-6105.1000324>

Ksir, C., & Hart, C. L. (2016). Cannabis and psychosis: A critical overview of the relationship. *Current Psychiatry Reports*, 18(2), 1-11. <https://doi.org/10.1007/S11920-015-0657-Y/TABLES/2>

Kurtz, M. M., & Tolman, A. (2011). Neurocognition, insight into illness and subjective quality-of-life in schizophrenia: What is their relationship? *Schizophrenia Research*, 127(1-3), 157-162. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2010.12.004>

Lahti, A. C., & Kraguljac, N. V. (2021). MR spectroscopy. In C. A. Tamminga, E. I. Ivleva, U. Reininghaus, & J. van Os (Eds.), *Psychotic disorders: Comprehensive conceptualization and treatments* (pp. 265-274).

Lally, J., Ajnakina, O., Stubbs, B., Cullinane, M., Murphy, K., Gaughran, F., & Murray, R. (2017). Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: Systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies. *The British Journal of Psychiatry*, 211(6), 350-358. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.117.20147>

Laurelle, M., & Abi-Dargham, A. (1999). Dopamine as the wind of the psychotic fire: New evidence from brain imaging studies. *Journal of Psychopharmacology* 13(4), 358-371.

Lett, T. A., Voineskos, A. N., Kennedy, J. L., Levine, B., & Daskalakis, Z. J. (2014). Treating working memory deficits in schizophrenia: A review of the neurobiology. *Biological psychiatry*, 75(5), 361-370. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.026>

Lichtenstein, P., Yip, B. H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *The Lancet*, 373(9695), 234-239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60072-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60072-6)

Lieberman, J. A., Kane, J. M., & Alvir J. (1987). Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 91(4), 415-433. <https://doi.org/10.1007/BF00216006>

Lieberman, J. A., Perkins, D., Belger, A., Chakos, M., Jarskog, F., Boteva, K., & Gilmore, J. (2001). The early stages of schizophrenia: Speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biological Psychiatry*, *50*(11), 884-897. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01303-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01303-8)

Li, H., Lu, Q., Xiao, E., Li, Q., He, Z., & Mei, X. (2014). Methamphetamine enhances the development of schizophrenia in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Canadian journal of psychiatry*, *59*(2), 107-113. <https://doi.org/10.1177/070674371405900206>

Li, R., Ma, X., Wang, G., Yang, J., & Wang, C. (2016). Why sex differences in schizophrenia? *Journal of translational neuroscience*, *1*(1), 37-42.

Lyall, A. E., Seitz, J., & Kubicki, M. (2021). Structural connectivity in psychosis. In C. A. Tamminga, E. I. Ivleva, U. Reininghaus, & J. van Os (Eds.), *Psychotic disorders: Comprehensive conceptualization and treatments* (pp. 247-255).

MacCabe, J. H. (2008). Population-based cohort studies on premorbid cognitive function in schizophrenia. *Epidemiologic Reviews*, *30*(1), 77-83. <https://doi.org/10.1093/EPIREV/MXN007>

Mäki, P., Veijola, J., Jones, P. B., Murray, G. K., Koponen, H., Tienari, P., Miettunen, J., Tanskanen, P., Wahlberg, K. E., Koskinen, J., Lauronen, E., & Isohanni, M. (2005). Predictors of schizophrenia - A review. *British Medical Bulletin*, *73-74*(1), 1-15. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldh046>

Manschreck, T. C., Laughery, J. A., Weisstein, C. C., Allen, D., Humblestone, B., Neville, M., Podlewski, H., & Mitra, N. (1988). Characteristics of freebase cocaine psychosis. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, *61*(2), 115-122.

Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C. M., Murray, R. M., & Vassos, E. (2016). Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, *42*(5), 1262-1269. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw003>

Marder, S. R., & Fenton, W. (2004). Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *72*(1), 5-9. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2004.09.010>

Marder, S. R., & Galderisi, S. (2017). The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry*, *16*, 14-24. <https://doi.org/10.1002/wps.20385>

Markham, J. A., & Koenig, J. I. (2011). Prenatal stress: Role in psychotic and depressive diseases. *Psychopharmacology*, 214, 89–106. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2035-0>

Mattai, A. A., Weisinger, B., Greenstein, D., Stidd, R., Clasen, L., Miller, R., Tossell, J. W., Rapoport, J. L., & Gogtay, N. (2011). Normalization of cortical gray matter deficits in nonpsychotic siblings of patients with childhood-onset schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50(7), 697-704. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.03.016>

McCleery, A., & Nuechterlein, K. H. (2019). Cognitive impairment in psychotic illness: prevalence, profile of impairment, developmental course, and treatment considerations^[P]_[SEP]. *Dialogues in clinical neuroscience*, 21(3), 239–248. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.3/amccleery>

McCutcheon, R. A., Keefe, R. S. E., & McGuire, P. K. (2023). Cognitive impairment in schizophrenia: Aetiology, pathophysiology, and treatment. *Molecular Psychiatry*, 1–17. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-01949-9>

McHugh, M. J., McGorry, P. D., Yuen, H. P., Hickie, I. B., Thompson, A., de Haan, L., Mossaheb, N., Smesny, S., Lin, A., Markulev, C., Schloegelhofer, M., Wood, S. J., Nieman, D., Hartmann, J. A., Nordentoft, M., Schäfer, M., Amminger, G. P., Yung, A., & Nelson, B. (2018). The Ultra-High-Risk for psychosis groups: Evidence to maintain the status quo. *Schizophrenia Research*, 195, 543–548. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2017.09.003>

McLaughlin, A. P., Pariante, C. M., & Mondelli, V. (2021). Inflammation mechanisms in psychosis. In C. A. Tamminga, E. I. Ivleva, U. Reininghaus, & J. van Os (Eds.), *Psychotic disorders: Comprehensive conceptualization and treatments* (pp. 351-360).

Melega, W. P., Raleigh, M. J., Stout, D. B., Lacan, G., Huang, S. C., & Phelps, M. E. (1997). Recovery of striatal dopamine function after acute amphetamine- and methamphetamine-induced neurotoxicity in the vervet monkey. *Brain Research*, 766(1–2), 113–120. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(97\)00548-9](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(97)00548-9)

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

Mohn, C., Lystad, J. U., Ueland, T., Falkum, E., & Rund, B. R. (2017). Factor analyzing the Norwegian MATRICS Consensus Cognitive Battery. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 71(5), 336–345. <https://doi.org/10.1111/pcn.12513>

- Morgan, C. J. A., Curran, H. V., & Independent Scientific Committee on Drugs (ISCD) (2011). Ketamine use: A review. *Addiction*, 107(1), 27-38. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03576.x>
- Morrisette, D. A., & Stahl, S. M. (2011). Affective symptoms in schizophrenia. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 8(1-2), 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.ddstr.2011.10.005>
- Mouhamed, Y., Vishnyakov, A., Qorri, B., Sambhi, M., Frank, S. M. S., Nowierski, C., Lamba, A., Bhatti, U., & Szewczuk, M. R. (2018). Therapeutic potential of medicinal marijuana: An educational primer for health care professionals. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, 10, 45-66. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S158592>
- Mueser, K. T., Drake, R. E., & Wallach, M. A. (1998). Dual diagnosis: A review of etiological theories. *Addictive Behaviors*, 23(6), 717-734. [https://doi.org/10.1016/S0306-4603\(98\)00073-2](https://doi.org/10.1016/S0306-4603(98)00073-2)
- Murray, R. M., Paparelli, A., Morrison, P. D., Marconi, A., & Di Forti, M. (2013). What can we learn about schizophrenia from studying the human model, drug-induced psychosis? *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 162(7), 661-670. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32177>
- Narvaez, J. M., Twamley, E. W., McKibbin, C. L., Heaton, R. K., & Patterson, T. L. (2008). Subjective and objective quality of life in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 98(1-3), 201-208. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2007.09.001>
- Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 264-355. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>
- Nordahl, T. E., Salo, R., & Leamon, M. (2003). Neuropsychological effects of chronic methamphetamine use on neurotransmitters and cognition: a review. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 15(3), 317-325. <https://doi.org/10.1176/jnp.15.3.317>
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72(1), 29-39. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2004.09.007>
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Calkins, M. E., Greenwood, T. A., Gur, R. E., Gur, R. C., Lazzaroni, L. C., Light, G. A., Radant, A. D., Seidman, L. J., Siever, L. J., Silverman, J. M., Sprock, J., Stone, W. S., Sugar, C. A., Swerdlow, N. R., Tsuang, D. W., Tsuang, M. T., Turetsky, B. I., & Braff, D. L. (2015). Attention/vigilance in schizophrenia: Performance results from

a large multi-site study of the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS). *Schizophrenia Research*, 163(1–3), 38–46.

<https://doi.org/10.1016/j.SCHRES.2015.01.017>

Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., Essock, S., Fenton, W. S., Frese, F. J., 3rd, Gold, J. M., Goldberg, T., Heaton, R. K., Keefe, R. S., Kraemer, H., Mesholam-Gately, R., Seidman, L. J., Stover, E., Weinberger, D. R., Young, A. S., Zalcman, S., ... Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *The American Journal of Psychiatry*, 165(2), 203–213. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010042>

Okada, N., Takahashi, K., Nishimura, Y., Koike, S., Ishii-Takahashi, A., Sakakibara, E., Satomura, Y., Kinoshita, A., Takizawa, R., Kawasaki, S., Nakakita, M., Ohtani, T., Okazaki, Y., & Kasai, K. (2016). Characterizing prefrontal cortical activity during inhibition task in methamphetamine-associated psychosis versus schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Addiction Biology*, 21(2), 489–503. <https://doi.org/10.1111/adb.12224>

Onandia-Hinchado, I., Pardo-Palenzuela, N., & Diaz-Orueta, U. (2021) Cognitive characterization of adult attention deficit hyperactivity disorder by domains: A systematic review. *Journal of Neural Transmission*, 128, 893–937. <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02302-6>

Orellana, G., & Slachevsky, A. (2013). Executive functioning in schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 4, Article 35. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00035>

Ortiz-Medina, M. B., Perea, M., Torales, J., Ventriglio, A., Vitrani, G., Aguilar, L., & Roncero, C. (2018). Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. *International Journal of Psychiatry*, 64(7), 690–704. <https://doi.org/10.1177/0020764018801690>

Panenka, W. J., Procyshyn, R. M., Lecomte, T., MacEwan, G. W., Flynn, S. W., Honer, W. G., & Barr, A. M. (2013). Methamphetamine use: A comprehensive review of molecular, preclinical and clinical findings. *Drug and Alcohol Dependence*, 129(3), 167–179. <https://doi.org/10.1016/j.DRUGALCDEP.2012.11.016>

Pasareanu, A. R., Opsal, A., Vederhus, J. K., Kristensen, Ø., & Clausen, T. (2015). Quality of life improved following in-patient substance use disorder treatment. *Health and quality of life outcomes*, 13, 35. <https://doi.org/10.1186/s12955-015-0231-7>

Paudel, S., Coman, D., & Freudenreich, O. (2020). Subjective experience of cognitive difficulties as an important attribute of quality of life among individuals with schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Research*, 215, 476–478. <https://doi.org/10.1016/j.SCHRES.2019.09.008>

Pearlson, G., & Stevens, M. (2021). Functional connectivity biomarkers of psychosis. In C. A. Tamminga, E. I. Ivleva, U. Reininghaus, & J. van Os (Eds.), *Psychotic disorders: Comprehensive conceptualization and treatments* (pp. 256-264).

Perälä, J., Kuoppasalmi, K., Pirkola, S., Härkänen, T., Saarni, S., Tuulio-Henriksson, A., Viertiö, S., Latvala, A., Koskinen, S., Lönnqvist, J., & Suvisaari, J. (2010). Alcohol-induced psychotic disorder and delirium in the general population. *The British Journal of Psychiatry*, 197(3), 200–206. <https://doi.org/10.1192/BJP.BP.109.070797>

Pedersen, M. G., Stevens, H., Pedersen, C. B., Nørgaard-Pedersen, B., & Mortensen, P. B. (2011). Toxoplasma infection and later development of schizophrenia in mothers. *The American Journal of Psychiatry*, 168(8), 814-821. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10091351>

Petersen R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*, 256(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>

Pettersson, R., Söderström, S., & Nilsson, K. W. (2018). Diagnosing ADHD in adults: An examination of the discriminative validity of neuropsychological tests and diagnostic assessment instruments. *Journal of Attention Disorders*, 22(11), 1019–1031. <https://doi.org/10.1177/1087054715618788>

Picardi, A., Fonzi, L., Pallagrosi, M., Gigantesco, A, & Biondi, M. (2018). Delusional themes across affective and non-affective psychoses. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 1-11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00132>

Pienkos, E., Giersch, A., Hansen, M., Humspton, C., McCarthy-Jones, S., Mishara, A., Nelson, B., Park, S., Raballo, A., Sharma, R., Thomas, N., & Rosen, C. (2019). Hallucinations beyond voices: A conceptual review of the phenomenology of altered perception in psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 45 (Suppl. 1) S67-S77. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby057>

Pishva, E. & Rutten, B. P. F. (2021). DNA modifications in schizophrenia. In C. A. Tamminga, E. I. Ivleva, U. Reininghaus, & J. van Os (Eds.), *Psychotic disorders: Comprehensive conceptualization and treatments* (pp. 177-183).

Popovic, D., Schmitt, A., Kaurani, L., Senner, F., Papiol, S., Malchow, B., Fischer, A., Schulze, T. G., Koutsouleris, N., & Falkai, P. (2019). Childhood trauma in schizophrenia: Current findings and research perspectives. *Frontiers in Neuroscience*, *13*, Article 274. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00274>

Potuzak, M., Ravichandran, C., Lewandowski, K. E., Ongür, & Cohen, B. M. (2012). Categorical vs dimensional classifications of psychotic disorders. *Comprehensive Psychiatry*, *53*(8), 1118-1129. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2012.04.010>

Potvin, S., Lungu, O., Lipp, O., Lalonde, P., Zaharieva, V., Stip, E., Melun, J. P., & Mendrek, A. (2016). Increased ventro-medial prefrontal activations in schizophrenia smokers during cigarette cravings. *Schizophrenia Research*, *173*(1-2), 30-36. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.011>

Potvin, S., Pelletier, J., Grot, S., Hébert, C., Barr, A., & Lecomte, T. (2018). Cognitive deficits in individuals with methamphetamine use disorder: A meta-analysis. *Addictive Behaviors*, *80*, 154–160. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.01.021>

Potvin, S., Stavro, K., Rizkallah, E., & Pelletier, J. (2014). Cocaine and cognition: a systematic quantitative review. *Journal of Addiction Medicine*, *8*(5), 368–376. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000066>

Powers, A. R., Gancsos, M. G., Finn, E. S., Morgan, P. T., & Corlett, P. R. (2015). Ketamine-induced hallucinations. *Psychopathology*, *48*, 376-385. <https://doi.org/10.1159/000438675>

Příkryl, R., & Kholová, M. (2012). Prevalence remise a úzdravy u schizofrenie v České republice. *Česká a slovenská psychiatrie*, *108*(4), 171-176.

Radhakrishnan, R., Wilkinson, S. T., & D'Souza, D. C. (2014). Gone to pot-a review of the association between cannabis and psychosis. *Frontiers in Psychiatry*, *5*, Article 54. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00054>

Rapoport, J. L., & Gogtay, N. (2011). Childhood onset schizophrenia: Support for a progressive neurodevelopmental disorder. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *29*(3), 251–258. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.10.003>

Regier, D. A., Farmer, M. E., Rae, D. S., Locke, B. Z., Keith, S. J., Judd, L. L., & Goodwin, F. K. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*, *264*(19), 2511–2518. <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03450190043026>

Reichenberg, A., Caspi, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R. S., Murray, R. M., Poulton, R., & Moffitt, T. E. (2010). Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: A 30-year study. *The American Journal of Psychiatry*, *167*(2), 160–169. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040574>

Reilly, J. L., McDowell, J., Bishop, J., Sprenger, A., & Lencer, R. (2021). Oculomotor biomarkers of illness, risk, and pharmacogenetic treatment effects across the psychosis spectrum. In C. A. Tamminga, E. I. Ivleva, U. Reininghaus, & J. van Os (Eds.), *Psychotic disorders: Comprehensive conceptualization and treatments* (pp. 234-244).

Repovš, G., & Baddeley, A. (2006). The multi-component model of working memory: Explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience*, *139*(1), 5–21. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2005.12.061>

Rezvani, A. H., & Levin, E. D. (2001). Cognitive effects of nicotine. *Biological Psychiatry*, *49*(3), 258-267. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01094-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01094-5)

Roche, E., Creed, L., MacMahon, D., Brennan, D., & Clarke, M. (2015). The epidemiology and associated phenomenology of formal thought disorder: A systematic review. *Schizophrenia Bulletin*, *41*(4), 951–962. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu129>

Roncero, C., Daigre, C., Grau-López, L., Barral, C., Pérez-Pazos, J., Martínez-Luna, N., & Casas, M. (2014). An international perspective and review of cocaine-induced psychosis: A call to action. *Substance Abuse*, *35*(3), 321-327. <https://doi.org/10.1080/08897077.2014.933726>

Roncero, C., Ros-Cucurull, E., Daigre, C., & Casas, M. (2012). Prevalence and risk factors of psychotic symptoms in cocaine dependent patients. *Actas Españolas de Psiquiatría*, *40*(4), 187-197.

Rosvold, H. E., Mirsky, A. F., Sarason, I., Bransome, E. D., Jr., & Beck, L. H. (1956). A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology*, *20*(5), 343–350. <https://doi.org/10.1037/h0043220>

Rubin, L. H. (2021). Understanding sex differences in psychosis through the exploration of hormonal contributions. In C. A. Tamminga, E. I. Ivleva, U. Reininghaus, & J. van Os (Eds.), *Psychotic disorders: Comprehensive conceptualization and treatments* (pp. 93-102).

Russo, M., Levine, S. Z., Demjaha, A., Di Forti, M., Bonaccorso, S., Fearon, P., ... & Reichenberg, A. (2014). Association between symptom dimensions and categorical

diagnoses of psychosis: A cross-sectional and longitudinal investigation. *Schizophrenia Bulletin*, 40(1), 111–119. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt055>

Sabe, M., Zhao, N., & Kaiser, S. (2021). A systematic review and meta-analysis of the prevalence of cocaine-induced psychosis in cocaine users. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 109, Article 110263. <https://doi.org/10.1016/j.PNPBP.2021.110263>

Sakurai, T., Gamo, N. J., Hikida, T., Kim, S. H., Murai, T., Tomoda, T., & Sawa, A. (2015). Converging models of schizophrenia: Network alterations of prefrontal cortex underlying cognitive impairments. *Progress in Neurobiology*, 134, 178–201. <https://doi.org/10.1016/j.PNEUROBIO.2015.09.010>

Salo, R., Nordahl, T. E., Galloway, G. P., Moore, C. D., Waters, C., & Leamon, M. H. (2009). Drug abstinence and cognitive control in methamphetamine-dependent individuals. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 37(3), 292–297. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2009.03.004>

Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103(3), 403–428. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.103.3.403>

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. *Schizophrenia Bulletin*, 39(5), 979–992. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBS080>

Scheffield, J. M., & Barch, D. M. (2016). Cognition and resting-state functional connectivity in schizophrenia. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 61, 108–120. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.12.007>

Schneider, K. (2007). *Klinische Psychopathologie*. Stuttgart: Thieme. (Originál byl publikován v roce 1959)

Schreiner, A. M., & Dunn, M. E. (2012). Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: A meta-analysis. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 20(5), 420–429. <https://doi.org/10.1037/a0029117>

Schulte, M. H. J., Cousijn, J., den Uyl, T. E., Goudriaan, A. E., van den Brink, W., Veltman, D. J., Schilt, T., & Wiers, R. W. (2014). Recovery of neurocognitive functions following sustained abstinence after substance dependence and implications for treatment. *Clinical Psychology Review*, 34(7), 531–550. <https://doi.org/10.1016/j.CPR.2014.08.002>

Seidman, L. J., Lanca, M., Kremen, W. S., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (2003). Organizational and visual memory deficits in schizophrenia and bipolar psychoses using the Rey-Osterrieth Complex Figure: Effects of duration of illness. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(7), 949–964.

<https://doi.org/10.1076/JCEN.25.7.949.16482>

Shafer, A., & Dazzi, F. (2019). Meta-analysis of the Positive and negative syndrome scale (PANSS) factor structure. *Journal of Psychiatric Research*, 115, 113–120.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.05.008>

Shin, E. J., Dang, D. K., Tran, T. V., Tran, H. Q., Jeong, J. H., Nah, S. Y., Jang, C. G., Yamada, K., Nabeshima, T., & Kim, H. C. (2017). Current understanding of methamphetamine-associated dopaminergic neurodegeneration and psychotoxic behaviors. *Archives of Pharmacal Research*, 40(4), 403–428.

<https://doi.org/10.1007/S12272-017-0897-Y>

Simpson, E. H., Kellendonk, C., & Kandel, E. (2010). A possible role for the striatum in the pathogenesis of the cognitive symptoms of schizophrenia. *Neuron*, 65(5), 585–596.

<https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2010.02.014>

Skryabin, V. Y., Martinotti, G., Franck, J., & Zastrozhin, M. S. (2023). Acute alcoholic hallucinosis: A review. *Psychopathology*, 1–8.

<https://doi.org/10.1159/000528573>

Smith, K. W., & Larson, M. J. (2003). Quality of life assessments by adult substance abusers receiving publicly funded treatment in Massachusetts. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 29(2), 323–335.

<https://doi.org/10.1081/ada-120020517>

Snitz, B. E., MacDonald, A. W., & Carter, C. S. (2006). Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: A meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin*, 32(1), 179–194.

<https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBI048>

Soares-Weiser, K., Maayan, N., Bergman, H., Davenport, C., Kirkham, A. J., Grabowski, S., & Adams, C. E. (2015). First rank symptoms for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), Article CD010653.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010653.pub2>

Soyka, M., Raith, L., & Steinberg, R. (1988). Mean age, sex ratio and psychopathology in alcohol psychoses. *Psychopathology*, 21(1), 19–25.

<https://doi.org/10.1159/000284535>

Spronk, D. B., van Wel, J. H. P., Ramaekers, J. G., & Verkes, R. J. (2013). Characterizing the cognitive effects of cocaine: A comprehensive review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(8), 1838–1859. <https://doi.org/10.1016/j.NEUBIOREV.2013.07.003>

Srisurapanont, M., Lamyai, W., Pono, K., Indrakamhaeng, D., Saengsin, A., Songhong, N., Khuwuthyakorn, P., & Jantamo, P. (2020). Cognitive impairment in methamphetamine users with recent psychosis: A cross-sectional study in Thailand. *Drug and alcohol dependence*, 210, Article 107961. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107961>

Stahl, S. (2018). Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: Dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectrums*, 23(3), 187-191. <https://doi.org/10.1017/S1092852918001013>

Stankewicz, H. A., Richards, J. R., & Salen, P. (2022). Alcohol related psychosis. In *StatPearls* [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing.

Stefanis, N. C., Dragovic, M., Power, B. D., Jablensky, A., Castle, D., & Morgan, V. A. (2013). Age at initiation of cannabis use predicts age at onset of psychosis: The 7- to 8-year trend. *Schizophrenia Bulletin*, 39(2), 251–254. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs188>

Strauss, G. P., Waltz, J. A., & Gold, J. M. (2014). A review of reward processing and motivational impairment in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 40(Suppl. 2), 107-116. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt197>

Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: Evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of General Psychiatry*, 60(12), 1187–1192. <https://10.1001/archpsyc.60.12.1187>

Svoboda, M., & Češková, E. (2012). *Psychopatologie a psychiatrie: pro psychology a speciální pedagogy* (2. vydání). Praha: Portál.

Szöke, A., Trandafir, A., Dupont, M. E., Méary, A., Schürhoff, F., & Leboyer, M. (2008). Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: Meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 192(4), 248–257. <https://doi.org/10.1192/BJP.BP.106.029009>

Šídlová, M., Praško, J., Jelenová, D., Kovasová, A., Látalová, K., Sigmundová, Z., & Vrbová, K. (2011). The quality of life of patients suffering from schizophrenia – A comparison with healthy controls. *Biomedical Papers*, 155(2), 173-180. <https://doi.org/10.5507/bp.2011.010>

Tamminga, C. A. (2006). The neurobiology of cognition in schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(Suppl. 9), 9-13.

Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, “just the facts” what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Research, 102*(1-3), 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.04.011>

Tang, Y., Martin, N. L., & Cotes, R. O. (2014). Cocaine-induced psychotic disorders: Presentation, mechanism, and management. *Journal of Dual Diagnosis, 10*(2), 98–106. <https://doi.org/10.1080/15504263.2014.906133>

Thirthalli, J., & Benegal, V. (2006). Psychosis among substance users. *Current Opinion in Psychiatry, 19*(3), 239–245. <https://doi.org/10.1097/01.yco.0000218593.08313.fd>

Tiwari, A. K., Zai, C. C., Müller, D. J., & Kennedy, J. L. (2010). Genetics in schizophrenia: Where are we and what next? *Dialogues in Clinical Neuroscience, 12*(3), 289-303. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.3/atiwari>

Tolman, A. W., & Kurtz, M. M. (2012). Neurocognitive predictors of objective and subjective quality of life in individuals with schizophrenia: A meta-analytic investigation. *Schizophrenia Bulletin, 38*(2), 304–315. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBQ077>

Tripathi, A., Kar, S. K., & Shukla, R. (2018). Cognitive deficits in schizophrenia: Understanding the biological correlates and remediation strategies. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience, 16*(1), 7-17. <https://doi.org/10.9758/CPN.2018.16.1.7>

Tsuang, J. W., Irwin, M. R., Smith, T. L., & Schuckit, M. A. (1994). Characteristics of men with alcoholic hallucinosis. *Addiction, 89*(1), 73–78. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1994.tb00851.x>

Uhlhaas, P. J. (2013). Dysconnectivity, large-scale networks and neuronal dynamics in schizophrenia. *Current Opinion in Neurobiology, 23*(2), 283–290. <https://doi.org/10.1016/J.CONB.2012.11.004>

Uhlmann, A., Ipser, J. C., Wilson, D., & Stein, D. J. (2018). Social cognition and aggression in methamphetamine dependence with and without a history of psychosis. *Metabolic Brain Disease, 33*(2), 559–568. <https://doi.org/10.1007/s11011-017-0157-3>

Ujike, H., & Sato, M. (2004). Clinical features of sensitization to methamphetamine observed in patients with methamphetamine dependence and psychosis. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1025*(1), 279–287. <https://doi.org/10.1196/annals.1316.035>

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (2021, Srpen). *Stručný přehled činnosti oboru psychiatrie za období 2007–2020*. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. <https://www.uzis.cz/res/f/008386/nzis-rep-2021-k07-a013-psychiatrie-2020.pdf>

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (2022). *MKN-10: Mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů: desátá revize. Aktualizované vydání k 1. 1. 2022*.

Valenzuela, C. F. (1997). Alcohol and neurotransmitter interactions. *Alcohol Health & Research World*, 21(2), 144-148.

Vallersnes, O. M., Dines, A. M., Wood, D. M., Yates, C., Heyerdahl, F., Hovda, K. E., Giraudon, I., & Dargan, P. I. (2016). Psychosis associated with acute recreational drug toxicity: A European case series. *BMC Psychiatry*, 16(1), 1–8.

<https://doi.org/10.1186/s12888-016-1002-7>

van Os, J., Kenis, G., & Rutten, B. P. F. (2010). The environment and schizophrenia. *Nature* 468(7321), 203–212. <https://doi.org/10.1038/nature09563>

Vardy, M. M., & Kay, S. R. (1983). LSD psychosis or LSD-induced schizophrenia? A multimethod inquiry. *Archives of General Psychiatry*, 40(8), 877–883. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790070067008>

Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieverse, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., Read, J., van Os, J., & Bentall, R. P. (2012). Childhood adversities increase the risk of psychosis: A meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia Bulletin*, 38(4), 661–671. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs050>

Vassos, E., Pedersen, C. B., Murray, R. M., Collier, D. A., & Lewis, C. M. (2012). Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 38(6), 1118–1123. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBS096>

Vederhus, J. K., Birkeland, B., & Clausen, T. (2016). Perceived quality of life, 6 months after detoxification: Is abstinence a modifying factor? *Quality of Life Research*, 25(9), 2315–2322. <https://doi.org/10.1007/s11136-016-1272-z>

Vederhus, J. K., Pripp, A. H., & Clausen, T. (2016). Quality of life in patients with substance use disorders admitted to detoxification compared with those admitted to hospitals for medical disorders: Follow-up results. *Substance abuse: Research and Treatment*, 10, 31–37. <https://doi.org/10.4137/SART.S39192>

Velligan, D. I., Fredrick, M., Mintz, J., Li, X., Rubin, M., Dube, S., Deshpande, S. N., Trivedi, J. K., Gautam, S., Avasthi, A., Kern, R. S., & Marder, S. R. (2014). The reliability and validity of the MATRICS functional assessment battery. *Schizophrenia Bulletin*, *40*(5), 1047–1052. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt148>

Voce, A., Calabria, B., Burns, R., Castle, D., & McKetin, R. (2019). A systematic review of the symptom profile and course of methamphetamine-associated psychosis. *Substance Use & Misuse*, *54*(4), 549-559.

<https://doi.org/10.1080/10826084.2018.1521430>

Volkow, N. D., Chang, L., Wang, G. J., Fowler, J. S., Franceschi, D., Sedler, M., Gatley, S. J., Miller, E., Hitzemann, R., Ding, Y. S., & Logan, J. (2001). Loss of dopamine transporters in methamphetamine abusers recovers with protracted abstinence. *Journal of Neuroscience*, *21*(23), 9414–9418. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-23-09414.2001>

Volkow, N. D., Gordon, J. A., & Koob, G. F. (2021). Choosing appropriate language to reduce the stigma around mental illness and substance use disorders. *Neuropsychopharmacology*, *46*(13), 2230–2232. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01069-4>

Walther, S., & Mittal, V. A. (2017). Motor system pathology in psychosis. *Current Psychiatry Reports*, *19*, Article 97. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0856-9>

Wearne, T. A., & Cornish, J. L. (2018). A comparison of methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia: A review of positive, negative, and cognitive symptomatology. *Frontiers in Psychiatry*, *9*, Article 491. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2018.00491>

Wechsler D. (2008). *Wechsler Adult Intelligence Scale*. 4th ed. San Antonio, TX: Pearson.

Wechsler D. (2009). *Wechsler Memory Scales*. 4th ed. San Antonio, TX: Pearson.

Wegrzyn, D., Juckel, G., & Faissner, A. (2022). Structural and functional deviations of the hippocampus in schizophrenia and schizophrenia animal Models. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(10), Article 5482. <https://doi.org/10.3390/IJMS23105482>

Wensing, T., Cieslik, E. C., Müller, V. I., Hoffstaedter, F., Eickhoff, S. B., & Nickl-Jockschat, T. (2017). Neural correlates of formal thought disorder: An activation

likelihood estimation meta-analysis. *Human Brain Mapping*, 38(10), 4946–4965. <https://doi.org/10.1002/hbm.23706>

Wilk, C. M., Gold, J. M., Bartko, J. J., Dickerson, F., Fenton, W. S., Knable, M., Randolph, C., & Buchanan, R. W. (2002). Test-retest stability of the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 159(5), 838–844. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.5.838>

Wilkinson, S. T., Radhakrishnan, R., & D'Souza, D. C. (2014). Impact of cannabis use on the development of psychotic disorders. *Current Addiction Reports*, 1(2), 115–128. <https://doi.org/10.1007/s40429-014-0018-7>

Willi, T. S., Barr, A. M., Gicas, K., Lang, D. J., Vila-Rodriguez, F., Su, W., Thornton, A. E., Leonova, O., Giesbrecht, C. J., Procyshyn, R. M., Rauscher, A., MacEwan, W. G., Honer, W. G., & Panenka, W. J. (2017). Characterization of white matter integrity deficits in cocaine-dependent individuals with substance-induced psychosis compared with non-psychotic cocaine users. *Addiction Biology*, 22(3), 873–881. <https://doi.org/10.1111/ADB.12363>

Willi, T. S., Lang, D. J., Honer, W. G., Smith, G. N., Thornton, A. E., Panenka, W. J., Procyshyn, R. M., Vila-Rodriguez, F., Su, W., Vertinsky, A. T., Leonova, O., Rauscher, A., MacEwan, G. W., & Barr, A. M. (2016). Subcortical grey matter alterations in cocaine dependent individuals with substance-induced psychosis compared to non-psychotic cocaine users. *Schizophrenia Research*, 176(2–3), 158–163. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2016.08.001>

Wong, E. H. F., Fox, J. C., Ng, M. Y. M., & Lee, CH. M. (2011). Toward personalized medicine in the neuropsychiatric field. *International Review of Neurobiology*, 101, 329–349. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387718-5.00013-4>

World Health Organization (2019). *International statistical classification of diseases and related health problems (11th ed.)*. <https://icd.who.int/>

World Health Organization (2022, Srpén 10). *Schizophrenia*. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>

Xu, M. Q., Sun, W. S., Liu, B. X., Feng, G. Y., Yu, L., Yang, L., He, G., Sham, P., Susser, E., Clair, D., S., & He, L. (2009) Prenatal malnutrition and adult schizophrenia: Further evidence from the 1959-1961 Chinese famine. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 568–576. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn168>

Yamamuro, K., Makinodan, M., Kimoto, S., Kishimoto, N., Morimoto, T., Toritsuka, M., Matsuoka, K., Takebayashi, Y., Takata, T., Takahashi, M., Tanimura, Y., Nishihata, Y.,

Matsuda, Y., Ota, T., Yoshino, H., Iida, J., & Kishimoto, T. (2015). Differential patterns of blood oxygenation in the prefrontal cortex between patients with methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia. *Scientific Reports*, 5(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/srep12107>

Yasui-Furukori, N. (2012). Update on the development of lurasidone as a treatment for patients with acute schizophrenia. *Drug Design, Development and Therapy*, 6, 107-115. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S11180>

Zajkowska, Z., & Mondelli, V. (2014). First-episode psychosis: An inflammatory state? *Neuroimmunomodulation*, 21(2-3), 102–108. <https://doi.org/10.1159/000356536>

Seznam příloh

Příloha A – Zařazovací a vyřazovací kritéria pro skupinu „Substancemi indukovaná psychóza“

Příloha B – Dotazník – sociodemografické údaje, zdravotní údaje, užívání PL a průběh SIP

Příloha C – Dotazník kvality života Q-LES-Q-SF

Příloha D – Informovaný souhlas s účastí ve výzkumu

Příloha E – Vyjádření Etické komise Psychiatrické nemocnice Bohnice

Příloha A

Zařazovací a vyřazovací kritéria pro skupinu „Substancemi indukovaná psychóza“

Zařazovací kritéria

- Věk 18-65, muži i ženy, rodilí mluvčí češtiny
- Diagnóza závislosti (F1x.2) dle MKN-10
 - primární diagnóza nemusí být závislost na stimulantech či konopí, ale jejich užívání musí být v anamnéze
- Abstinence
 - min. 1 měsíc; výjimečně dříve (min. však 2 týdny), pokud lékař potvrdí, že je pacient způsobilý k psychologickému vyšetření
- Substancemi indukovaná psychóza
 - Na základě subjektivního tvrzení, že prodělali SIP, spojeného se subjektivní výpovědí o přítomnosti psychotických příznaků typických pro SIP (halucinace sluchové, auditivní, komplexní (mluvící postavy), bludy (paranoidní, persekční), dezorganizované chování aj.) nad rámec obvyklé intoxikace – dle diagnostických kritérií MKN-10 a DSM-V
 - Vyskytla se v návaznosti na užití metamfetaminu, jiných stimulantů, či konopí
 - Trvala max. 1 měsíc a odezněla samovolně či za účinku antipsychotik
 - Odstup od odeznění příznaků min 1. měsíc; výjimečně dříve (min. však 2 týdny), pokud lékař potvrdí pacientovu způsobilost k psychologickému vyšetření
 - V období abstinence se neobjevují psychotické příznaky
 - Subjektivní potvrzení o aktuální nepřítomnosti psychotických symptomů
- Odstup od odeznění příznaků SIP
 - min. 1 měsíc; výjimečně dříve (min. však 2 týdny), pokud lékař potvrdí pacientovu způsobilost k psychologickému vyšetření

Vylučovací kritéria

- Diagnóza schizofrenie či jiných poruch z okruhu F2x dle MKN-10
- Bipolární afektivní porucha (F31 dle MKN-10)
- Momentální subjektivně udávaná přítomnost psychotických příznaků
- Vážné neurologické onemocnění – epilepsie, organické poškození mozku přítomné před prvními příznaky, vážný úraz hlavy v anamnéze, bezvědomí delší než cca 3 min
- Vážná porucha sluchu a zraku (kterou nelze kompenzovat pomůckami)
- Vážné momentální somatické potíže (tedy nezpůsobilost k psychologickému vyšetření)

Vylučovacím kritériem není:

- Psychiatrická onemocnění: ADHD, poruchy osobnosti, deprese, úzkosti, obsedantně kompulzivní porucha (OCD)
- Dlouhý odstup od poslední epizody SIP (i v rádech let)
- Konzumace nikotinu
- Lehké otřesy mozku s bezvědomím max. do cca 3 min

Příloha B

Dotazník – sociodemografické údaje, zdravotní údaje, užívání PL a průběh SIP

ID datum testování

Demografické údaje

1. Pohlaví muž / žena / jiné
2. Věk
3. Národnost
4. V jakém léčebném zařízení se teď nacházíte?
5. Jak dlouho se v něm nacházíte?
6. Jaké je místo Vašeho bydliště?

7. Jaké je Vaše nejvyšší dosažené vzdělání?

- a) Nedokončené základní
- b) Základní
- c) střední s vyučením či maturitou
- d) vyšší odborné
- e) vysokoškolské – bakalářský titul
- f) vysokoškolské – magisterský titul
- g) vysokoškolské – doktorský titul

8. Jaký je Váš pracovní stav?

- a) Student/ka
- b) Zaměstnanec/zaměstnankyně
- c) Podnikatel/ka
- d) Nezaměstnaný/á
- e) Na mateřské dovolené
- f) V důchodu
- g) Jiné

9. Jaký je Váš rodinný stav?

- a) Svobodný/á
- b) Ženatý/vdaná
- c) S partnerem/partnerkou
- d) Rozvedený/á
- e) Vdovec/vdova
- f) Jiné

10. Máte děti?

11. Sdílette s někým domácnost? Pokud ano, s kým?

.....

Zdravotní údaje

1. Máte nějaké psychiatrické onemocnění (deprese, ADHD, porucha osobnost...)?
.....
.....
2. Máte nějaké neurologické onemocnění (epilepsie, organické poškození mozku...)?
.....
.....
3. Trpí někdo z Vašich blízkých příbuzných psychiatrickým nebo neurologickým onemocněním? Pokud ano, jakým?
.....
4. Slyšíte a vidíte dobře (s kompenzačními pomůckami)?
.....
5. Měl/a jste někdy úraz hlavy?
.....
6. Léčíte se dlouhodobě s nějakým jiným onemocněním?
.....
7. Berte léky? Pokud ano, jaké?
.....

Užívání psychoaktivních látek (PL)

1. Jaká byla hlavní/primární návyková látka?
.....
2. Jakým způsobem byla užívána?
.....
3. Jak často byla užívána?
.....
4. Kdy jste začal/a tuto látku užívat?
.....
5. Jak dlouho jste užíval/a?
.....
6. Užíval/a jste v posledním půl roce? Jak často?
.....
7. Kombinoval/a jste s dalšími látkami? Jakými?
.....

8. Jaký byl vzorec kombinování?

.....

9. Jaký byl typický kontext užívání PL?

.....

10. Jak dlouho abstinujete?

.....

Substancemi indukovaná psychóza (SIP)

1. Byla Vám někdy oficiálně diagnostikována? Pokud ano, kdy?

.....

2. Jak byste stručně charakterizoval/a příznaky?

.....

3. Kdy odezněly příznaky poslední SIP?

.....

4. Jak dlouho trvala?

.....

5. Jakou látkou či kombinací byla podle Vás způsobena?

.....

6. Přišla psychóza ihned o užití látky, nebo s odstupem?

.....

7. Kolik jste zažil/a toxických psychóz?

.....

8. Kolik vám bylo let, když jste zažil/a první SIP?

.....

9. Za jak dlouho se obvykle zmírní příznaky?

.....

10. Cítíte se teď zbaven/a příznaků psychózy?

.....

Příloha C

Dotazník kvality života Q-LES-Q-SF

Jak moc jste v **uplynulém týdnu** byl/a **spokojen/a** či **prožíval/a radost** v následujících oblastech?

	nikdy	zřídka	někdy	často	stále
1) Tělesné zdraví	1	2	3	4	5
2) Nálada	1	2	3	4	5
3) Práce/aktivity	1	2	3	4	5
4) Zvládnání domácnosti	1	2	3	4	5
5) Společenský život	1	2	3	4	5
6) Rodinné vztahy	1	2	3	4	5
7) Využití volného času	1	2	3	4	5
8) Schopnost obstát v každodenním životě	1	2	3	4	5
9) Sexuální zájmy	1	2	3	4	5
10) Finanční situace	1	2	3	4	5
11) Životní podmínky	1	2	3	4	5
12) Schopnost překonávat překážky	1	2	3	4	5
13) Schopnost pracovat/věnovat se zábavě	1	2	3	4	5
14) Pocit celkové životní pohody	1	2	3	4	5
15) Spokojenost s léky (pokud neužíváte, vynechte)	1	2	3	4	5

Příloha D

Informovaný souhlas s účastí ve výzkumu

Informovaný souhlas s účastí ve výzkumu a se zpracováním osobních údajů

Vážená paní, vážený pane,

dovoluji si Vás požádat o spolupráci na výzkumu, který provádím v rámci své diplomové práce na téma „*Kognitivní fungování a aktivity denního života u osob s toxickou psychózou v porovnání s osobami se schizofrenií*“, kterou píšete pod vedením paní Mgr. Anety Dorazilové, PhD. v rámci mého studia psychologie na Katedře psychologie Filozofické fakulty Univerzity Karlovy.

Součástí výzkumu je zhodnocení poznávacích funkcí, jako jsou například paměť, pozornost či řešení problémů, a také zhodnocení funkčních schopností a kvality života u osob, které prošly toxickou psychózou či se léčí se schizofrenií. K tomu bude použita sada neuropsychologických testových úloh a krátký dotazník. Celé vyšetření zabere maximálně 90 minut.

Cílem výzkumu je lépe prozkoumat poznávací funkce a fungování v běžném životě u osob s historií toxické psychózy či schizofrenie a lépe tak porozumět podobnostem i rozdílnostem mezi těmito dvěma onemocněními.

Vyšetření s sebou nenese žádné změny tělesného stavu ani žádná další známá rizika. Účastníkům výzkumu nenáleží za jejich účast ve výzkumu žádná odměna.

Informovaný souhlas – prohlášení

Já níže podepsaný/-á potvrzuji, že

- a) jsem se seznámil/-a s informacemi o cílech a průběhu výše popsaného výzkumu (dále též jen „výzkum“);
- b) dobrovolně souhlasím s účastí své osoby v tomto výzkumu;
- c) rozumím tomu, že se mohu kdykoli rozhodnout ve své účasti na výzkumu nepokračovat;
- d) jsem srozuměn s tím, že jakékoliv užití a zveřejnění dat a výstupů vzešlých z výzkumu nezakládá můj nárok na jakoukoliv odměnu či náhradu, tzn. že veškerá oprávnění k užití a zveřejnění dat a výstupů vzešlých z výzkumu poskytuji bezúplatně.

Zároveň prohlašuji, že

- a) souhlasím se zveřejněním anonymizovaných dat a výstupů vzešlých z výzkumu a s jejich dalším využitím;
- b) souhlasím se zpracováním a uchováním osobních a citlivých údajů v rozsahu v tomto informovaném souhlasu uvedených ze strany Univerzity Karlovy, Filozofické fakulty, IČ: 00216208, se sídlem: nám. Jana Palacha 2, 116 38 Praha 1, a to pro účely zpracování dat vzešlých z výzkumu, pro účely případného kontaktování z důvodu zpracování dat vzešlých z výzkumu či z důvodu nabídky účasti na obdobných akcích a pro účely evidence a archivace; a s tím, že tyto osobní údaje mohou být poskytnuty subjektům oprávněným k výkonu kontroly projektu, v jehož rámci výzkum realizován;
- c) jsem seznámen/-a se svými právy týkajícími se přístupu k informacím a jejich ochraně podle § 12 a § 21 zákona č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů a o změně některých

zákonů, ve znění pozdějších předpisů, tedy že mohu požádat Univerzitu Karlovu v Praze o informaci o zpracování mých osobních a citlivých údajů a jsem oprávněn/-a ji dostat a že mohu požádat Univerzitu Karlovu v Praze o opravu nepřesných osobních údajů, doplnění osobních údajů, jejich blokaci a likvidaci.

Výše uvedená svolení a souhlasy poskytnu dobrovolně na dobu neurčitou až do odvolání a zavazuji se je neodvolat bez závažného důvodu spočívajícího v podstatné změně okolností. Vše výše uvedené se řídí zákony České republiky, s výjimkou tzv. kolizních norem, a bude v souladu s nimi vykládáno, přičemž případné spory budou řešeny příslušnými soudy v České republice.

Tento informovaný souhlas je vyhotoven ve dvou stejnopisech, každý s platností originálu. Potvrzuji, že jsem převzal/a podepsaný stejnopis tohoto informovaného souhlasu.

Místo a datum

Jméno účastníka

Podpis účastníka

Místo a datum

Jméno výzkumníka

Podpis výzkumníka

Příloha E
Vyjádření Etické komise Psychiatrické nemocnice Bohnice



Etická komise Psychiatrické nemocnice Bohnice

Bc. Veronika Chvostová

studentka 4. ročníku

jednooborového studia
psychologie na Filozofické
fakultě Univerzity Karlovy

v.chvostova@gmail.com

Váš dopis zn.	Naše značka	Vyřizuje/telefon	Praha
11.6.2022	PNBek10/2022	725 867 810	1.8.2022

Věc: Žádost o posouzení a případné schválení výzkumu, který bude součástí diplomové práce na téma „Kognitivní fungování a aktivity denního života u osob s toxickou psychózou v porovnání s osobami se schizofrenií“

Etická komise neshledala anonymizovaný sběr dotazníků s danou úpravou jako eticky závadný, ale že jeho případné realizace závisí na stanovisku primářů daných oddělení.

MUDr. Richard Krombholz MBA, LL.M.
předseda etické komise PNB

Mgr. Jan Pomykacz
tajemník etické komise
PNB

Psychiatrická nemocnice Bohnice_Ústavní 91_181 02 Praha 8

Tel.: +420 284 016 111_Fax: +420 284 016 595_www.bohnice.cz

Bankovní spojení: Česká národní banka_16434081/0710_IČ: 00064220_DIČ: CZ00064220