

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové
Psychiatrická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové

DIZERTAČNÍ PRÁCE

Zraková mismatch negativita u pacientů se schizofrenií

Autor: MUDr. Ing. Aleš Urban

Školitel: prof. MUDr. Jan Libiger, CSc

Školitel specialista: doc. Ing. Jan Kremláček, PhD.

Doktorský studijní program: Psychiatrie

Hradec Králové 2009

Poděkování

Autor s hlubokou úctou a vděčností děkuje svému školiteli prof. MUDr. Janu Libigerovi, CSc., za odborné vedení, cenné rady a mnohostrannou podporu při práci na tomto projektu. Stejný dík patří i školiteli specialistovi doc. Ing. Janu Kremláčkovi a zaměstnancům Ústavu patologické fyziologie. Poděkování dále patří mým dlouholetým spolupracovníkům MUDr. Jiřímu Masopustovi a Ludmile Bittnerové.

Obsah

1. Seznam použitých zkratek

2. Souhrn, Summary

3. Úvod

4. Mismatch negativita

4.1. Mismatch negativita definice, základní charakteristiky

4.2. Mismatch negativita a psychofyziologie

4.3. Mismatch negativita a pracovní paměť

4.4. Mismatch negativita a dysfunkce glutamatergního receptorového systému

4.5. Mismatch negativita u schizofrenie

5. Mismatch negativita ve zrakové oblasti

5.1. Zpracování zrakových informací

5.2. Narušení zpracování zrakové informace u pacientů se schizofrenií

5.3. Existence mismatch negativity ve zrakové oblasti

5.4. Cíle práce

5.5. Metodika

5.5.1. Účastníci

5.5.2. Metody

5.5.2.1. Stimulace

5.5.2.2. Měření evokovaných potenciálů

5.5.3. Analýza

5.6. Výsledky

5.6.1. Rozdíly mezi pacienty a zdravými kontrolami

5.6.2. Vztah zrakové mismatch negativity a dalších proměnných

5.6.2.1. Délka trvání onemocnění

5.6.2.2. Sociální fungování

5.6.2.3. Denní dávky antipsychotika

5.6.2.4. Přítomnost deficitního syndromu

5.6.2.5. Zraková mismatch negativita a psychopatologie

5.6.2.6. Intraindividuální variabilita zrakové mismatch negativity

5.6.2.7. Zraková mismatch negativita a NDMA neurotransmise

5.7. Diskuze

6. Závěr

7. Literatura

8. Seznam publikací autora

9. Přílohy

1. Seznam použitých zkratek

AUC (area under curve): plocha pod křivkou

CLPZ: chlorpromazinový ekvivalent

EP: evokovaný potenciál

MKN-10.: Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize

MMN: mismatch negativita

NMDA: N-methyl-D-aspartát

vMMN: zraková mismatch negativita

PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale): škála pozitivních a negativních příznaků
schizofrenie

GAF (Global Assessment of Functioning): škála pro hodnocení sociálního fungování

SDS (Schedule for the Deficit Syndrome): škála hodnotící deficitní syndrom u schizofrenie

2. Souhrn

Postižení kognitivních funkcí je v současnosti považováno za jeden ze základních příznaků schizofrenie. Významně souvisí s poruchou sociálního přizpůsobení a života nemocných i s dlouhodobým průběhem onemocnění. Ke studiu kognitivních funkcí lze použít jednak neuropsychologického vyšetření, ale také elektrofyziologických metod, především evokované potenciály. U pacientů se schizofrenií byla zjištěna odlišná odchylka amplitudy pomalé negativní komponenty evokovaných potenciálů, která je vyvolaná řídkými odlišnými stimuly v sérii uniformních podnětů. Tyto odchylky pojmenované „mismatch negativita“ nejsou spojené se zaměřenou pozorností a úsilím, které doprovázejí výkon u neuropsychologických testů. Dosavadní poznatky o významu mismatch negativity, jako na pozornosti nezávislého ukazatele zpracování sensorické informace, svědčí pro možnost jejího využití k přesnější diagnostice a funkčnímu zhodnocení schizofrenního onemocnění.

Mismatch negativita vyvolaná zrakovými stimuly byla popsána některými výzkumnými týmy, ale nebyla dosud hodnocena u pacientů se schizofrenním onemocněním. Za použití paradigmatu, které vyvolává zrakovou mismatch negativitu, jsme vyšetřili 24 pacientů se schizofrenií a schizoafektivní poruchou. Zraková mismatch negativita byla vypočítána jako plocha rozdílu mezi evokvanými odpověďmi na standardní a deviantní zrakové podněty, které byly snímány v centrálních svodech v intervalu 100 až 200 ms. Takto získané rozdíly na standardní a deviantní podněti jsme porovnali mezi skupinou pacientů se schizofrenií a skupinou zdravých kontrol. Statisticky významně menší zraková mismatch negativita svědčí pro narušení automatické detekce iregularity u pacientů se schizofrenním onemocněním. V dalších analýzách byl zjištěn vztah mezi deficitem zrakové mismatch negativity a vyšší dávkou antipsychotika, nižší úrovní sociálního fungování a přítomností deficitního syndromu. Toto postižení se zdá být analogické nálezům mismatch negativity ve

sluchové oblasti a pravděpodobně souvisí s časným zpracováním zrakové informace. Vztah zrakové mismatch negativity ke zpracování informací na vyšších úrovních centrálního nervového systému a ke kognitivním funkcím vyžaduje další sledování.

2. Summary

Cognitive deficit is considered to be one of the basic symptoms of schizophrenia. It is associated with the social impairment and the long term outcome of the disorder. In addition to neuropsychological methods, event-related potentials can be used to study cognitive functions. In patients with schizophrenia an association was found between the amplitude changes of slow negative component of evoked responses to infrequent deviant stimuli in a series of uniform stimuli. This change is known as „mismatch negativity“ (MMN) and it is supposed to be independent of the focused attention and effort that may interfere with neuropsychological testing. The recent accumulation of knowledge on MMN as a possible preattentive measure of perceptual processing supports its potential significance for diagnostic and functional evaluation of schizophrenia.

MMN elicited by visual stimuli (vMMN) was described by several research teams, but it has not been investigated in schizophrenia as yet. Using a motion-direction paradigm, we elicited visual MMN in 24 patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. The vMMN was computed as difference in areas under curve (AUC) of visual ERPs to standard and deviant motion direction stimuli recorded from midline derivations at the interval of 100-200 msec. AUC were compared between groups of patients with schizophrenia and healthy controls. The significantly smaller vMMN indicated an impaired generation of mismatch negativity in patients with schizophrenia. In secondary analyses there was an association of vMMN impairment among patients with higher dose of medication, lower level of social functioning and the presence of deficit syndrome. This impairment appears analogous to the impairment of MMN in the auditory domain and is probably related to early visual information processing. Its relationship to higher level information processing and cognitive functioning of patients with schizophrenia deserves further attention.

3. Úvod

Schizofrenie je závažné duševní onemocnění postihující 0,5 až 1% populace. Skupina pacientů se schizofrenním onemocněním vykazuje vyšší mortalitu a morbiditu a zhoršenou sociální kompetenci. Z toho plynou vysoké socioekonomické výdaje spojené s tímto onemocněním. Schizofrenie je charakterizována řadou příznaků, které lze obvykle rozdělit na dvě skupiny: tzv. pozitivní, mezi které řadíme například halucinace, strukturální a obsahové poruchy myšlení, poruchy chování a negativní příznaky, které zahrnují oploštělou emotivitu, zchudnutí řeči, poruchy vůle a anhedonii. Onemocnění je rovněž spojeno s postižením kognitivních funkcí v celé řadě oblastí, zejména pozornosti, paměti a exekutivních funkcí. Kognitivní deficit je důležitou složkou schizofrenního onemocnění. Může se jednat o postižení, které je skrytým, primárním „jádrem“, ze kterého celá psychopatologie schizofrenie vyrůstá a „obaluje ho“. Kognitivní příznaky významně predikují závažnost průběhu schizofrenního onemocnění a míru postižení sociálních funkcí pacienta.

Podklad kognitivní dysfunkce není dosud jednoznačně objasněn. Strukturální teorie předpokládají deficit především v prefrontálních oblastech a/nebo deficit v oblasti temporální a hipokampální. V poslední době však přibývá důkazů o rozsáhlejších strukturálním a funkčním postižení napříč regiony kortexu. Neurochemické teorie se zaměřují především na poruchy v systémech dopaminergní a N-metyl-D-aspartátové (NMDA) glutamatergní neurotransmise (Javitt et al., 1996). Kognitivní deficit se netýká pouze vyšších kognitivních funkcí, ale zasahuje také do procesu zpracování informací na sensorické a předpozornostní úrovni. Z tohoto pohledu byla schizofrenie dlouho chápána jako tzv. „top-down“ onemocnění s deficitem v oblastech mozku, které souvisí s exekutivními funkcemi (například prefrontální kortex). Deficit v těchto oblastech pak vede k sekundární dysfunkci i v jiných oblastech. V posledních letech přibývá důkazů, které podporují tzv. „bottom up“ hypotézu kognitivního

deficitu. Tato hypotéza předpokládá dysfunkci v časném zpracování informací na úrovni subkortikální, která vede k deregulaci vyšších kognitivních funkcí na úrovni kortikálních oblastí (Butler et al., 2007).

Jednou z možností objektivizace kognitivní dysfunkce u pacientů se schizofrenií je elektrofyziologické vyšetření tzv. kognitivních evokovaných potenciálů. Evokované potenciály (Evoked Potentials) nebo na události vázané potenciály (Event Related Potentials) jsou elektrickou odezvou CNS na sensorický podnět. Záznam ERP probíhá obdobně jako záznam EEG, avšak vyšetřovaný je vystaven sérii stimulačních podnětů. Tvar výsledné odpovědi závisí na parametrech stimulace a na kognitivní úloze, kterou vykonává vyšetřovaný. Lze jej přiblížit jako kompozici několika monofázických vln různé polarity. Jednotlivé vlny jsou charakterizovány amplitudou a latencí maxima respektive minima. Latencí se rozumí časové zpoždění vlny vztažené k okamžiku podání stimulu. V případě mnohaelektrodového záznamu lze studovat topografii těchto parametrů na skalpu.

Mezi nejrobustnější elektrofyziologické průkazy mozkové dysfunkce u pacientů se schizofrenií prokázané pomocí ERP patří deficit v generování vlny P300. Ten byl poprvé popsán před více než 20 lety (Pritchard, 1986) a následně opakovaně potvrzen v celé řadě následujících studií. Při snaze lokalizovat oblasti podílející se na generování vlny P300 přinesla překvapivý závěr studie s intracerebrálními elektrodami. Stimulace aktivovala i oblasti, u kterých se účast na zpracování nepředpokládala. Na genezi vlny P300 se může podílet až 9 různých oblastí mozku (Halgren et al., 1998). Toto zjištění ukazuje na problémy při interpretaci zdrojů i odchylek u ERP (Hari et al., 1988).

V posledních deseti letech se při výzkumu u pacientů se schizofrenií zaměřuje pozornost na kognitivní komponenty evokovaných potenciálů, které předcházejí vlně P300 a popisují časnější stadia zpracovávání informací (Javitt et al., 1998). Jejich cílem je nalezení základní poruchy zpracování informací, která se podílí na kognitivní dysfunkci u schizofrenie.

Nalezení takové poruchy povede k lepšímu pochopení patofyziologie onemocnění a otevře prostor pro přesnější hodnocení postižení nemocných a možná též pro nové terapeutické možnosti. Jednou z podrobně studovaných komponent evokovaných potenciálů, která přinesla v této oblasti významné poznatky, je i takzvaná „mismatch negativita“ (MMN).

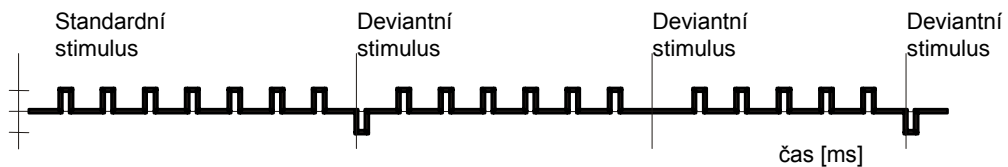
4. Mismatch negativita

4.1. Mismatch negativita definice, základní charakteristiky

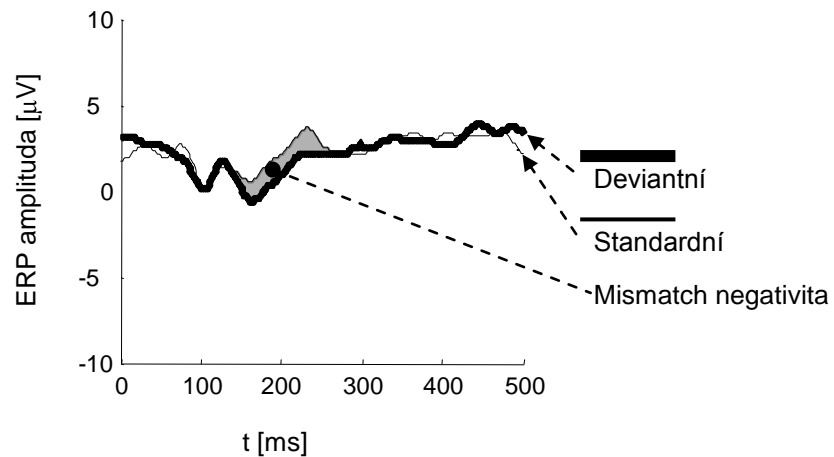
„Mismatch negativita“ je definována jako negativní složka evokovaných potenciálů odrážející pochody spojené s automatickou detekcí změny. Poprvé byla MMN popsána Näätänenem a spolupracovníky v roce 1978 pro akustické stimuly (Näätänen et al., 1978). MMN je odrazem neuronální neshody mezi reprezentacemi aktuálního (deviantního) a předcházejících (standardních) stimulů (Näätänen a Winkler, 1999). S latencí v intervalu 200 až 400 ms po objevení se podnětu je časově lokalizována na hranici senzorycké kognitivní komponenty evokovaného potenciálu (viz. Obr. 1). Představuje vyšší proces zpracování informace než primární senzoryckou detekci na kortikální úrovni (Javitt et al., 1995).

Obrázek 1

Stimulační schéma MMN



MMN odpověď



Obr. 1

Stimulační schéma pro vyvolání „mismatch negativity“. Povšimněte si, že jako deviantní může posloužit také chybějící standardní stimulus. Ve druhé části obrázku je EP vzniklý průměrováním 40-ti odpovědí na standardní podněty (tenká křivka) a podobně vzniklý EP vyvolaný deviantními podněty. Tzv. „mismatch negativity“ je znázorněna jako šedé pole.

Deviantní podnět ve sluchové modalitě se od podnětu standardního může lišit délkou trvání, frekvencí, intenzitou, prostorovou lokalizací, růzností fonémy apod. (Näätänen a Escera, 2000).

Vyvolání MMN předpokládá vytvoření paměťové stopy s charakteristikami standardního podnětu. Protože paměťová stopa vytvořená po jediné prezentaci stimulu není pro generování MMN dostatečná, musí být vystavení standardnímu stimulu opakované (Kirino a Inoue, 1999).

Latence MMN je podmíněna dobou, která je potřebná k odlišení deviantního a standardního podnětu. S narůstajícím interstimulačním intervalem se může latence MMN prodlužovat, z čehož lze usuzovat, že vytvoření paměťové stopy standardního stimulu je pravděpodobně méně přesné a rozpoznání deviantního stimulu je obtížnější (Schröger a Winkler, 1995).

S prodlužujícím se intervalem mezi jednotlivými stimuly klesá v důsledku oslabování paměťové stopy také velikost amplitudy MMN (Cowan et al., 1993). Změna stimulu MMN nevyvolá, pokud paměťová stopa již zanikla. Amplituda MMN se obecně zvyšuje s narůstajícími rozdíly mezi standardními a deviantními stimuly (Picton et al., 2000) a také s rostoucím počtem opakování standardních stimulů (Sams et al., 1993).

Předpokládá se, že akustická MMN je generována neurony temporálního kortexu, které specificky reagují na změnu stimulu a jinými neurony (pravděpodobně z frontálního

kortexu), které jsou na sensorické povaze stimulu nezávislé (Picton et al., 2000). Na základě distribuce MMN na skalpu, magnetoencefalografických studií, intrakraniálního snímání elektrické aktivity a mozkových lézí byly identifikovány hlavní generátory MMN v oblasti supratemporálního sluchového kortexu. Přesná lokalizace je pravděpodobně závislá na charakteristikách stimulů. Účast frontální kůry na vzniku MMN podporuje nálezy absence MMN u pacientů s lézemi v oblasti dorzolaterálního prefrontálního kortexu (Alho et al., 1994).

MMN je podrobně prostudována na auditivních podnětech. Zda existuje její analogie ve všech ostatních smyslových modalitách nebylo jednoznačně prokázáno. Ačkoli nálezy nejsou jednotné, zdá se, že v somatosenzorické (Kekoni et al., 1997), zrakové (Tales et al., 1999; Kremláček et al., 2001; Pazo-Alvarez et al., 2003) a čichové modalitě (Krauel et al., 1999) analogie sluchové MMN existuje. Pokud je ale mechanismus pro zpracování různých informací společný, proč je tak obtížné MMN detekovat v jiných modalitách (Picton et al., 2000)? Jedním z možných vysvětlení je role pozornosti, která může být pro různé sensorické vstupy odlišná. Jiným možným vysvětlením je obtížnost detekce MMN pro složitost analýzy jiných smyslových vjemů (zejména zrakových).

Vzhledem k tomu, že vyšetření MMN je objektivní neinvazivní metoda s nízkými náklady použitelná v širokém spektru klinických stavů, zdá se její potenciální využití v klinickém výzkumu slibné. (Näätänen et Escera, 2000; Näätänen, 2003).

4.2. Mismatch negativita a psychofyziologie

Zatím nevíme zcela přesně, co MMN ve vztahu k psychofyziologickým procesům reprezentuje. Näätänen a Winkler navrhuji dvě odlišné fáze zpracování sluchové informace. V první fázi dochází k analýze jednotlivých vlastností zvuku a ve druhé fázi dochází ke

spojení těchto charakteristik ve sluchové vjemy nebo reprezentace. Předpokládají, že sluchová N1 je odrazem první fáze a MMN je odrazem fáze druhé (Näätänen a Winkler, 1999).

Původní práce o MMN předpokládaly, že se objevuje automaticky, bez ohledu na to, jestli subjekt věnuje deviantním stimulům pozornost či ne (Näätänen et al., 1978). MMN bylo možné vyvolat i při maskování auditivních stimulů vizuálními (Alho et al., 1994). Dalším důkazem potvrzující nezávislost MMN na pozornosti jsou nálezy MMN u pacientů v komatu, u kterých došlo v několika dnech k návratu vědomí (Fischer et al., 2000). Podle jiných studií se však zdá, že MMN může být pozorností ovlivněna. Rozdíly v amplitudách mezi jednotlivými skupinami v různých studiích mohou být částečně způsobeny i rozdílem ve strategiích uplatnění pozornosti při senzoričké stimulaci. Je známo, že pacienti se schizofrenií mají výraznější obtíže s udržením pozornosti než zdravé kontroly.

4.3. Mismatch negativita a pracovní paměť

Pracovní paměť je definována jako neuropsychologický koncept, který popisuje schopnost mozku kódovat, uchovávat a manipulovat s informacemi během krátkého časového období (Baddeley, 1992). Pracovní paměť zahrnuje dvě hlavní komponenty: centrální exekutivní složku prefrontálního kortexu a podle modality specifické přechodné pomocné systémy (Shelley et al., 1999), které mají za úkol dočasně uchovávat informace. Podle modalit rozlišujeme systém fonologický (fonologická smyčka) nebo zrakově-prostorový (zrakově-prostorový náčrtník) (Baddeley, 1992). Přechodný pomocný systém přímo vykonává operace pracovní paměti a centrální exekutivní funkce jsou odpovědné za řízení, kontrolu a výběr z pomocných systémů (Goldman-Rakic, 1994).

Jednou z nejjednodušších součástí systému pracovní paměti je sluchová senzoričká paměť, která je ve srovnání s prefrontálními komponentami pracovní paměti na pozornosti

nezávislá. Ukazatelem funkce sluchové senzorycké paměti je podle řady autorů právě MMN (Shelley, 1993). Víme, že MMN se objevuje, když se deviantní podnět odlišuje od stimulu standardního. Protože však k vyvolání MMN nestačí prezentace jediného stimulu, je zřejmé, že při stimulaci deviantním podnětem dochází během zpracování k porovnání aktuálního stimulu s paměťovým záznamem standardního stimulu. Z toho lze vyvozovat, že MMN může sloužit jako objektivní ukazatel senzorycké paměti. To nepřímo potvrdila i studie se zdravými dobrovolníky, která prokázala, že sluchová paměťová „stopa“ a MMN mají podobné období trvání a podobnou citlivost k časnému a pozdnímu maskování jinými podněty (Winkler a Näätänen, 1992).

Protože právě deficit pracovní paměti je jednou z postižených domén u pacientů se schizofrenií, nabízí MMN možnost kvantifikace tohoto deficitu.

4.4. Mismatch negativita a dysfunkce glutamatergního receptorového systému

Při učení a při iniciaci formování dlouhodobé paměti hraje aktivace NMDA receptorů klíčovou roli. Klíčovou roli hrají NMDA receptory pravděpodobně i v pracovní paměti (Javitt et al., 1996). Denzita NMDA receptorů v neokortexu je podobná denzitě těchto receptorů v hipokampu. K objasnění mechanismů generování MMN a vztahu k NMDA receptorovému systému bylo v Javittově studii použito intrakortikální snímání elektrické aktivity v oblasti přední insuly při fokální infúzi NMDA a non-NMDA antagonistů v mikroregionu snímací elektrody. Tato studie prokázala, že lokální podání NMDA antagonistů zamezuje vzniku MMN v dané oblasti aniž jsou ovlivněny ostatní komponenty sluchového evokovaného potenciálu (Javitt et al., 1996; Umbricht et al., 2000).

4.5. Mismatch negativita u schizofrenie

Poprvé byla nedostatečná tvorba MMN u schizofrenních pacientů popsána počátkem 90. let (Shelley et al., 1991). Od té doby byly o vztahu schizofrenie a MMN publikovány téměř tři desítky studií. Většina prací popsala snížení amplitudy MMN u neléčených i léčených pacientů se schizofrenním onemocněním oproti zdravým kontrolám. Ojediné práce signifikantní deficit v generování MMN u této skupiny pacientů nenalezly (např. O'Donnell et al., 1994). Nálezy předpokládají neurofyzilogickou poruchu na úrovni sluchového sensorického kortexu u schizofrenie, což odpovídá poškození sluchové paměti a zjištěným anatomickým odchylkám v oblasti gyrus temporalis superior u schizofreniků (Holcomb et al., 1995; Javitt et al., 1997). Narušení sluchové sensorické paměti u nemocných se projevuje postižením přesnosti vybavování příslušné paměťové stopy. Podobné nálezy byly popsány i u zrakového sensorického paměťového systému (Fleming et al., 1997).

Odchytky MMN u schizofrenie lze uvést do souvislosti s dalšími neurochemickými nálezy u schizofrenie. Významná hypotéza patogeneze schizofrenního onemocnění pokládá dysfunkci NMDA receptorů glutamatergního systému za klíčovou neurochemickou poruchu u tohoto onemocnění. Hypotéza se opírá mimo jiné o pozorování účinků podávání fencyklidinu, ketaminu a jiných antagonistů NMDA glutamatergních receptorů zdravým dobrovolníkům. Tyto látky navozují u zdravých jedinců symptomy, které jsou podobné příznakům pacientů se schizofrenním onemocněním (Javitt et al., 1996). Jejich podání vede také ke snížení nebo zániku výbavnosti MMN (Umbricht v Javitt et al., 2000). Změnu v tvorbě MMN u pacientů se schizofrenií lze spojovat s poruchami glutamatergní neurotransmise na NMDA receptorech v oblasti sluchového sensorického kortexu. Pro potvrzení vztahu pracovní paměti a NMDA receptorů u pacientů se schizofrenií použil Umbricht ve své studii zdravé dobrovolníky, kterým byl podán ketamin. Deficit v oblasti pracovní paměti u pacientů se schizofrenií byl

nerozeznatelný od deficitu, který byl navozen podáním ketaminu u zdravých kontrol (Umbricht et al., 2000). Více byl postižen proces zahrnující osvojení a kódování informací než proces uchování informace.

Podpůrným nálezem je i postižení generování MMN při podávání inhibitoru acetylcholinesterázy tetrahydroaminoakridinu u pacientů s Alzheimerovou chorobou (Aramakis et al., 1997). Nižší MMN po cholinomimeticky působící látce je vysvětlováno zvýšenou cholinergní modulací NMDA receptorů ve sluchové kůře.

Vztah mezi postižením kognitivních funkcí a MMN sledoval Baldeweg, který našel negativní korelaci ve výbavnosti MMN se stupněm postižení v neuropsychologických vyšetřeních (Baldeweg et al., 2004). Jsou však i nálezy, které asociaci MMN, pracovní paměti a dysfunkce NMDA receptorů nepodporují. Dvojitě slepá placebem kontrolovaná studie se zdravými dobrovolníky po podání ketaminu změny MMN nepotvrdila (Oranje et al., 2000).

Baldeweg ve svých studiích popisuje výraznější deficit MMN v oblasti frontocentrální elektrody, což odpovídá preferenčnímu postižení frontálních generátorů MMN. Autor považuje tento nález za specifický pro schizofrenii (Baldeweg et al., 2002, 2004). Podobné nálezy nasvědčují tomu, že pacienti se schizofrenií mají proti jiným neuropsychiatrickým poruchám odlišnou topografii MMN.

Výbavnost MMN je nepřímo úměrná negativní symptomatice onemocnění, avšak je nezávislá na aktuální psychopatologii schizofrenie (Javitt et al., 2000).

V Umbrichtově studii nebyl nalezen rozdíl v MMN u pacientů s jednou epizodou nebo opakovanými epizodami (Umbricht et al., 2003). Studie u prvních epizod deficit MMN neprokázala (Salisbury et al., 2002). Naproti tomu Shinozakiho studie prokázala modulaci deficitu MMN s progresí onemocnění (Shinozaki et al., 2002). Nekonzistentní jsou také nálezy u zdravých příbuzných prvního stupně. Jessenova studie našla snížení amplitudy u příbuzných pacientů oproti zdravým kontrolám (Jessen et al., 2001), ale novější studie

Bramonové tento nálezi nepotvrdila (Bramon et al., 2004), Brockhaus-Dumkeová nalezla dokonce u podskupiny neléčených pacientů s první epizodou vyšší amplitudu MMN než u zdravých kontrol. To vede k předpokladu, že amplituda MMN se v různých fázích manifestního onemocnění mění.

Ve stejné studii byla sledována i skupina pacientů s prodromálními příznaky, kteří ale měli velmi proměnlivé a nejednotné výsledky (Brockhaus-Dumke et al., 2005).

Některými autory je deficit generování MMN považován za ukazatel vulnerability schizofrenního onemocnění („trait marker“). Odlišnost ve srovnání s jinými neuropsychiatrickými onemocněními takovému významu tohoto jevu nasvědčuje. Umbricht se dokonce domnívá, že MMN může sloužit jako endofenotyp (skrytá důležitá hereditární charakteristika) pro podskupinu pacientů se schizofrenií, kteří mají abnormality v glutamatergní neurotransmisí a funkci NMDA receptorů. Dysfunkci NMDA glutamatergních receptorů považuje za faktor, který určuje závažnost a průběh onemocnění (Umbricht et al., 2003). Podle Bramonové je však deficit MMN jako marker vulnerability nespecifický a nemůže být dobrým endofenotypem schizofrenního onemocnění (Bramon et al., 2004).

Z literatury je známo ovlivnění P300 při terapii antipsychotiky. MMN se při terapii klopazinem neměnila (Umbricht et al., 1998). Deficit MMN se nemění při léčbě klasickými (Pekkonen et al., 2002) ani atypickými antipsychotiky. Nebyl rozdíl v amplitudě u léčených nebo neléčených pacientů se schizofrenií. U léčených pacientů nebyla zjištěna korelace mezi dávkou antipsychotik nebo anticholinergik a amplitudou (Javitt et al., 1995). Nebyla zjištěna ani změna při převedení z klasických preparátů na nová antipsychotika (Umbricht et al., 1998).

Podle metodologicky důkladné studie z poslední doby je deficit v generování MMN spojen s horším sociálním fungováním. Znamená to, že tento deficit by se mohl stát prediktorem funkčního postižení pacientů se schizofrenií (Light a Braff, 2005).

MMN je významným elektrofyziologickým ukazatelem postižení kognitivních funkcí, především zpracování informací na úrovni primárního a sekundárního sensorického kortexu (Umbricht et al., 2003). Vyšetření MMN je neinvazivní a nenákladné. Reprodukovatelnost je srovnatelná s široce používanými neuropsychologickými vyšetřeními (Light et Braff, 2005). Závislost vyšetření na proměnlivé pozornosti, motivaci a úsilí nemocného je pravděpodobně menší. (Javitt et al., 1995). Otázka role pozornosti však dosud není jednoznačně vyřešena.

MNN je běžně považována za index sensorické paměti, ale vezmeme-li v úvahu i frontální generátor, jehož porucha se podle některých prací u pacientů se schizofrenií do deficitu MMN promítá více, může mít vztah také k exekutivní složce pracovní paměti. Vyšetření MMN by mohlo přispět k detekci podskupiny pacientů, kteří vykazují dysfunkci NMDA glutamatergní neurotransmise, mají výraznější postižení kognitivních funkcí a horší sociální fungování.

Otázkou zůstává, zda alterace generování MMN je odrazem procesu zpracování informace a implicitní paměti nebo hlavně poruchou pracovní paměti respektive exekutivních funkcí. U pacientů se schizofrenií je popisován i deficit v generování časného negativního vrcholu evokovaného potenciálu, který MMN předchází- tzv.N1 (Frod et al., 2001). Tento nález podporuje hypotézu, že u schizofrenie je narušeno již časné zpracování informace. Důkazy poruchy zpracování informací tedy můžeme nalézt na všech úrovních – primární kůra, sensorická paměť a exekutivní složka pracovní paměti. Problém nelze zjednodušit na nalezení a určení vlivu jednotlivých generátorů, může odrážet narušení funkčního propojení jednotlivých oblastí

Zkoumání deficitu v genezi MMN u pacientů se schizofrenií umožňuje přístup k patofyziologickým mechanismům neuropsychologických charakteristik důležitých u tohoto onemocnění. Nevíme zatím, zda je tento nález společný pro všechny smyslové modalit a zda u nich má stejný význam. Zkoumání MMN ve zrakové oblasti může na některé otázky

odpovědět. Nálezy naší studie svědčí pro možnost, že MMN může odrážet pro schizofrenii významnou poruchu zpracování informací i v této smyslové modalitě.

5. Mismatch negativita ve zrakové oblasti

5.1. Zpracování zrakových informací

Zpracování zrakové informace probíhá již od retinální úrovně paralelně. Zjednodušeně lze hlavní informační proud zpracovávaný v primární zrakové kůře rozdělit na magnocelulární dráhu (formuje vstup dorsálního proudu) a parvocelulární dráhu (tvořící vstup ventrálního proudu). Systém magnocelulární je vývojově starší. Projekční oblastí dorsálního proudu je kůra zadních oblastí parietálních laloků. Metaforicky řečeno odpovídá tento z hlediska zpracování zrakové informace na otázku Kde? Je citlivý zejména na pohyb a celkovou organizaci zrakové scény, je dráhou zrakově prostorové percepce a vizuomotorických výkonů. Naproti tomu temporální proud z tohoto pohledu odpovídá na otázku Co? Jeho hlavní projekční oblastí je kůra na hranici parietálních a temporálních laloků. Funkce obou systému není diskrétní, oba systémy spolupracují. Oblasti dorsálního systému jsou aktivovány velmi rychle atedy zpětnovazebně ovlivňují odpovědi neuronů v oblasti V1 a V2. Protože dochází k rychlé aktivaci neuronů dorsální dráhy, je pravděpodobné, že mohou ovlivňovat neurony ventrálního systému hlavně reintrojekcí informace v oblastech V1 a V2 (Bullier, 2001). To znamená, že globální informace je zpracovávána dříve a že časné zpracování globální informace může být obecným principem organizace CNS (podobné nálezy i u čichového vnímání). Znamená to, že dochází k asynchronnímu transferu informací a rychlé aktivaci dorsálního systému, který zajišťuje prvotní analýzu zrakové informace (Bullier, 2001).

5.2. Narušení zpracování zrakové informace u pacientů se schizofrenií

Mezi nejrobustnější psychofyziologické nálezy u schizofrenie patří narušení plynulých sledovacích očních pohybů. Původně byl tento nález popsán Diefendorffem u dementia

praecox v roce 1908. Ani tento nález není dosud zcela uspokojivě vysvětlen. Podle některých autorů by se primárně mohlo jednat o poruchu „motion memory“ tedy vlastně o poruchu pracovní paměti, která vede k narušení schopnosti predikovat pohyb na základě extraretinálních informací. Jiným vysvětlením je, že pacienti se schizofrenií mají deficit již při samotném zpracování pohybu, například Stuve, který sledoval vztah mezi vnímáním pohybu a plynulými sledovacími očními pohyby, doložil, že se nejedná o poruchu pozornosti. Tento deficit zahrnuje poruchy při rozpoznání pohybu, při sledování pohybujících se objektů a rozlišení tvaru a pohybu (Collen et al., 2002).

5.3. Existence MMN ve zrakové oblasti

Ačkoli je existence a význam MMN ve zrakové oblasti (vMMN) předmětem diskuzí, byly publikovány studie podporující možnost automatické detekce změny ve zrakovém systému, který je podobně jako v oblasti sluchové založen na paměti (Pazo-Alvarez et al., 2003).

Pokud jde o klinické studie, byla publikována studie popisující deficit generování vMMN u pacientů s Alzheimerovou chorobou (Tales and Butler, 2006). Naše práce byla prioritní ve smyslu popisu vMMN u pacientů s onemocněním schizofrenního okruhu.

5.4. Cíle práce

Hlavním cílem dizertační práce je detekovat odchylky generování mismatch negativity u pacientů se schizofrenií ve zrakové oblasti.

Přidruženým cílem bylo možné využití vMMN jako klinické vyšetřovací metody, která přispěje k detekci podskupiny pacientů s charakteristickým postižením a zhoršeným sociálním fungováním.

Tyto cíle umožní mimo jiné interpretaci funkce dorsálního proudu zrakového systému u cílové skupiny pacientů pomocí pohybem vyvolaných EP. Pokoušíme se zjistit, jestli je deficit v generování MMN možno chápat jako univerzální pro časné zpracování informací ve všech modalitách nebo jestli je ve zrakové oblasti dán specifickým postižením zpracování zrakové informace magnocelulárním systémem.

Cíle práce se opírají o jeden z nejrobustnějších psychofyziologických nálezů u schizofreniků, kterým je narušení plynulých sledovacích očních pohybů, jehož mechanismus dosud není uspokojivě vysvětlen. Vycházíme z prací, které tento nález považují za důsledek narušení časné fáze zpracování zrakové informace při vnímání pohybu, jejímž podkladem je dysfunkce magnocelulárního systému.

5.5. Metodika

5.5.1. Soubor

Soubor tvořila skupina pacientů s diagnózou schizofrenie nebo schizoafektivní poruchy. Diagnóza byla stanovena na základě diagnostických kritérií dle 10. revize mezinárodní klasifikace nemocí (MKN 10, 1993).

Snímání EP probíhalo v elektrofyziologické laboratoři Ústavu patologické fyziologie lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové.

Ze souboru byli vyloučeni pacienti s anamnézou očního a neurologického onemocnění. Vyloučeni byli rovněž pacienti s jinou komorbidní psychiatrickou diagnózou a pacient užívající psychotropní látky. Kontrolní soubor tvořila skupina zdravých dobrovolníků

věkem a pohlavím odpovídající skupině nemocných. Demografické a klinické údaje jsou uvedeny v tabulce 1. Vyjma jednoho užívali všichni nemocní v době elektrofyziologického vyšetření antipsychotickou medikaci. Podrobněji je antipsychotická medikace popsána v tabulce 2. Pro porovnání jsme užívali přepočtení na ekvivalent chlorpromazinu. Průměrná dávka chlorpromazinového ekvivalentu byla 350 mg/den (0-1100 mg, SD=262 mg/den).

Tabulka 1: Demografická a klinická data pacientů se schizofrenií

	Průměr	SD	Medián	Rozmezí
Věk	27,9	9,25	26	19-61
Délka trvání onemocnění	7,1	10,04	1,0	1-44
Počet hospitalizací	3,4	1,75	4,0	1-6
Denní dávka antipsychotika (mg/den v chlorpromazinovém ekvivalentu)	366	257	400	100-1100

Tabulka 2: Rozdělení podle antipsychotické medikace

	Antipsychotikum	Počet pacientů
Druhá generace antipsychotik	olanzapin	10
	klozapin	5
	risperidon	2
	jiné*	4
První generace antipsychotik	haloperidol	2
	jiné **	3
Kombinace***		4

*ziprasidon, quetiapin, aripiprazol a amisulpirid

** flupentixol, flufenazin-enantát, pimozid

*** všechny kombinace byly kombinací antipsychotika první generace a antipsychotika druhé generace

Všichni pacienti byli vyšetřeni škálou GAF (Global Assessment of Functioning; DSM-IV, 2000), škálou PANSS (The positive and negative syndrome scale; Kay et al., 1987) a škálou SDS (Schedule for the Deficit Syndrome; Kirkpatrick et al., 1989).

Veškeré procedury byly pacientům i zdravým kontrolám podrobně vysvětleny a všichni účastníci podepsali informovaný souhlas. Studie byla schválena Etickou komisí lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové.

5.5.2. Metody

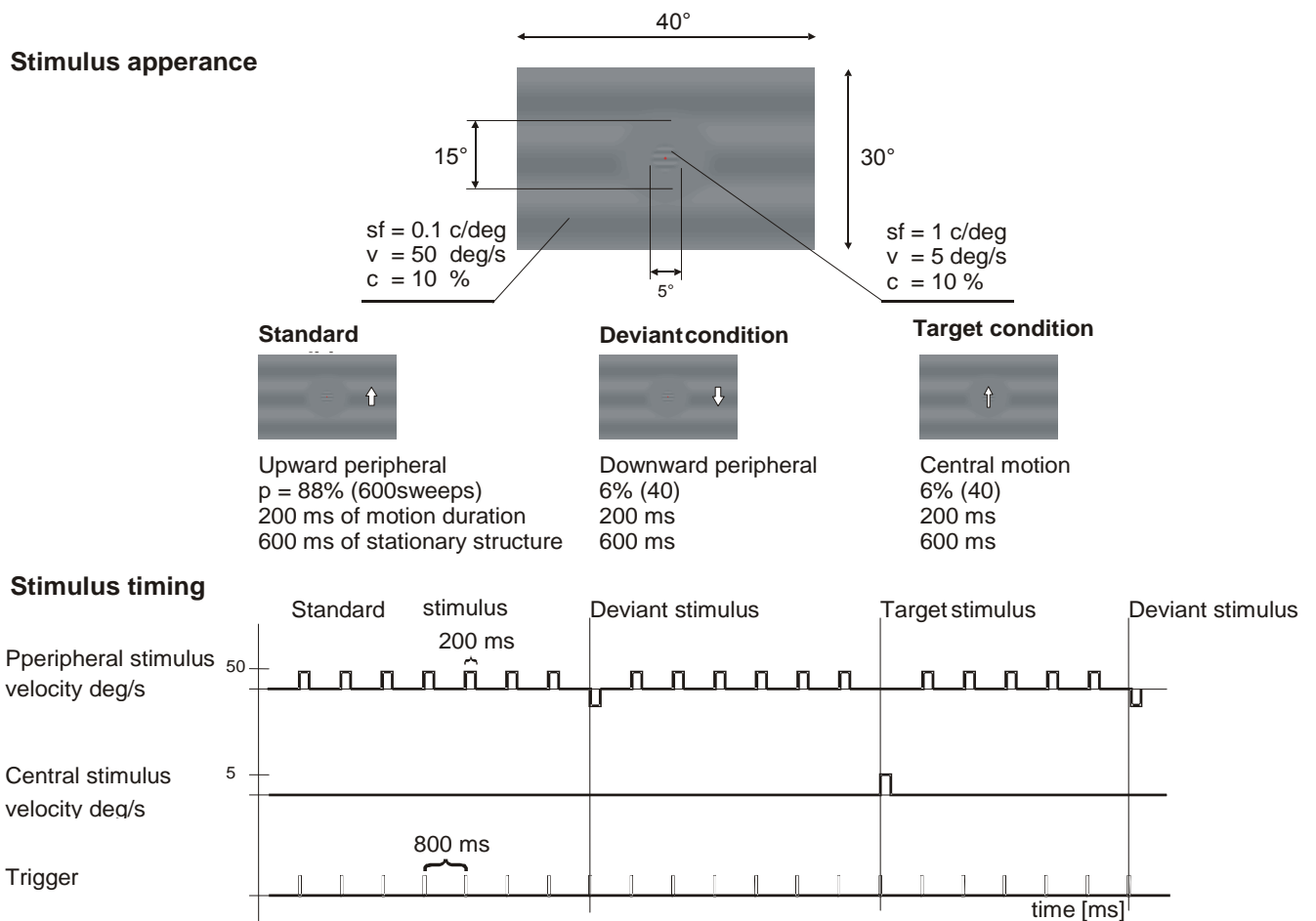
5.5.2.1. Stimuly

Testovací paradigma bylo specificky vytvořeno pro vyvolání zrakové mismatch negativity a bylo založeno na podobné studii, kterou provedli Tales et al. (Tales et al., 1999). Paradigma tvořila série zrakových podnětů sestávající z často (88%) se opakujících standardních stimulů a vzácně byl zobrazen odlišný podnět - deviantní stimulus (6%). Tyto podněty byly zobrazeny v periférii zorného pole. Za účelem kontrolování zaměřené pozornosti byli probandi požádáni, aby odpovídali na náhodný stimulus, který byl prezentován v centru zorného pole s pravděpodobností výskytu 6%. Ve chvíli, kdy se objevil tento stimul, měli probandi za úkol stisknout tlačítko. Sekvence jednotlivých stimulů byla náhodná.

Stimuly jsou složeny ze struktury (dva pruhy) se sinusoidální modulací s nízkým kontrastem (10%): jeden s prostorovou frekvencí (0.1 c/deg) 15° vně zrakového pole a druhý s prostorovou frekvencí (1 c/deg) 5° uvnitř zrakového pole. Standardní a deviantní stimuly byly prezentovány jako rychlý pohyb (50 deg/s) v periferní části zrakového pole. Standardní

podněty spočívaly v pohybu směrem nahoru v trvání 200 ms a deviantní podnět byl prezentován jako pohybu směrem dolů se stejnou dobou trvání. Interstimulační interval byl 600 ms. Obrázek 2 reprezentuje prostorové a časové parametry stimulů. Stimuly byly promítány na 21" monitoru Iiyama. Monitor byl řízen programem vyvinutým v elektrofyziologické laboratoři (Kremláček et al., 1999). Obrazovka s úhlem zrakového pole 42°x30° a pozorovací vzdáleností 0.5 m. Průměrný jas stimulace byl 17 cd/m².

Obrázek 2



Obr. 2: Na obrázku jsou zobrazeny charakteristiky stimulu. V horní části obrázku jsou prostorové vlastnosti stimulačního obrazce, který byl prezentován v průběhu celého vyšetření. Jednotlivé stimuly představoval náhlý pohyb některé z částí stimulačního obrazce. Bílé šipky

ve střední části ukazují směr tohoto pohybu. Například standardní stimulace sestává z pohybu v periférii s rychlostí 50 deg/s za 200 ms. V době mezi pohyby byl obraz po dobu 600 ms stacionární. Ostatní stimuly jsou prezentovány obdobně. Časové charakteristiky stimulů jsou v dolní části diagramu a ukazují sekvence událostí během snímání odpovědi. Použité zkratky: rychlost (velocity) ~ v; prostorová frekvence (spatial frequency) ~ sf, světelný kontrast (luminancy contrast - Michelson) ~ c; pravděpodobnost objevení se stimulu (probability of stimulus occurrence) ~ p.

5.5.2.2. Snímání evokovaných potenciálů

Snímání EP se provádělo v zatemněné ($\text{jas} < 1 \text{ cd/m}^2$) odhlučněné a elektromagneticky odstíněné místnosti. Vyšetřovaní seděli během vyšetření v pohodlném polohovatelném křesle s oporou hlavy. Všichni vyšetřovaní byli instruováni k tomu, aby sledovali střed stimulačního pole. Spolupráce včetně správné fixace je monitorována prostřednictvím CCD kamery. Evokované odpovědi jsou snímány ze šesti unipolárních svodů, které se v elektrofyziologické laboratoři standardně používají (Kremáček et al., 2006). Aktivní elektrody jsou umístěny v pozicích Fz, Cz, Pz, Oz a dvě laterální okcipitální elektrody jsou umístěny 5 cm vpravo (OR) a vlevo (OL) od svodu Oz. Zesilovač (Contact Precision Instruments PSYLAB, System 5) pracuje v rozmezí 0.3–100 Hz. Odpovědi jsou snímány při vzorkovací frekvenci 500 Hz a v režimu off-line jsou průměrovány. Každý subjekt podstoupil celkem čtyři snímání, z nichž každé obsahuje 170 prezentací stimulů; 150 standardních, 10 deviantních a 10 cílových. Zaznamenány byly odpovědi ze všech tří stimulů. Frekvence vyšší než 30 Hz byly z průměrného signálu digitálně odstraněny filtrem typu horní zádrž.

5.5.3. Analýza

Statistická analýza byla provedena na základě porovnání rozdílů mezi ERP vyvolanými standardními a deviantními stimuly. Tento rozdíl reprezentuje zrakovou mismatch negativitu (vMMN). Vizuální analýzou jsme porovnávali celkové průměry odpovědí zrakové mismatch negativity u kontrol a pacientů se schizofrenií. Tímto porovnáním jsme našli maximální rozdíl mezi skupinami v intervalu 100 až 200 ms, což analogicky odpovídá intervalu ze sluchové modality. Plocha pod křivkou (AUC – area under curve) byla vypočítána jako integrál vMMN. Rozdíly ve změnách plochy pod křivkou byly pak statisticky porovnávány *t*-testem pro párová měření.

Pro sekundární analýzy byly použity Pearsonovy korelace. Rovněž skupina pacientů byla mediánovým testem rozdělena na podskupiny podle proměnných „délka trvání onemocnění“, „celkové skóre GAF“, „průměrná denní dávka antipsychotika“ a dále podle přítomnosti (SDS>0) nebo nepřítomnosti deficitního syndromu (SDS=0). Následně jsme pomocí *t*-testu porovnávali rozdíly mezi skupinou zdravých dobrovolníků a podskupinami pacientů se schizofrenním onemocněním.

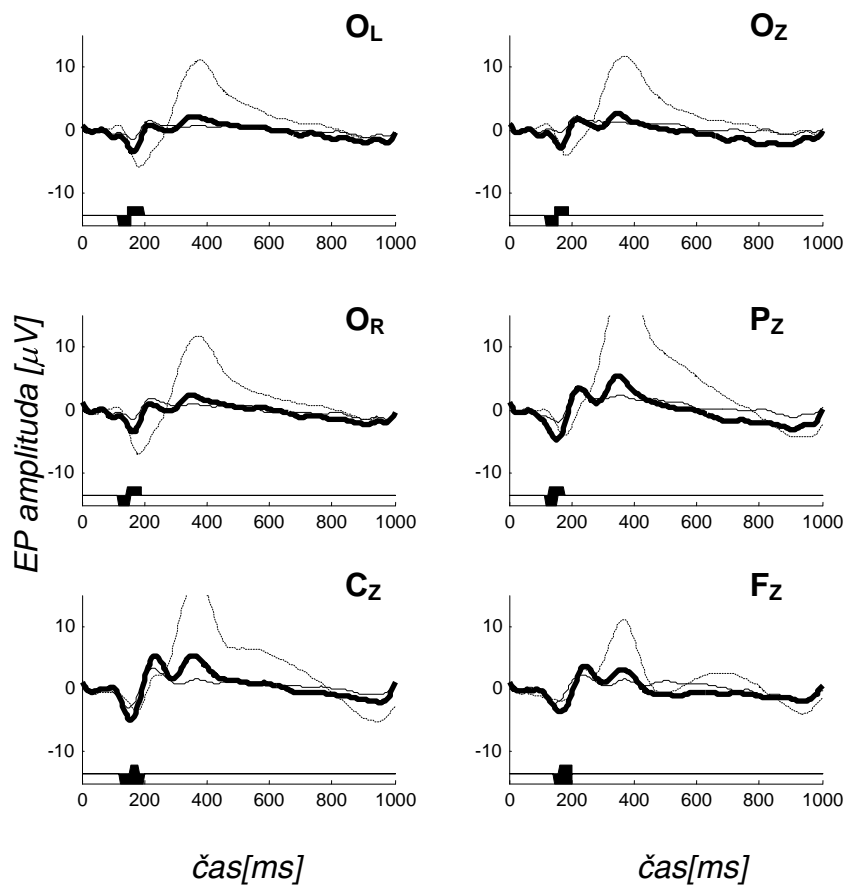
5.6. Výsledky

5.6.1. Rozdíly v odpovědích na deviantní pohybové stimuly mezi pacienty a kontrolami

U všech vyšetřovaných byly zaznamenány evokované odpovědi bez přítomných artefaktů.

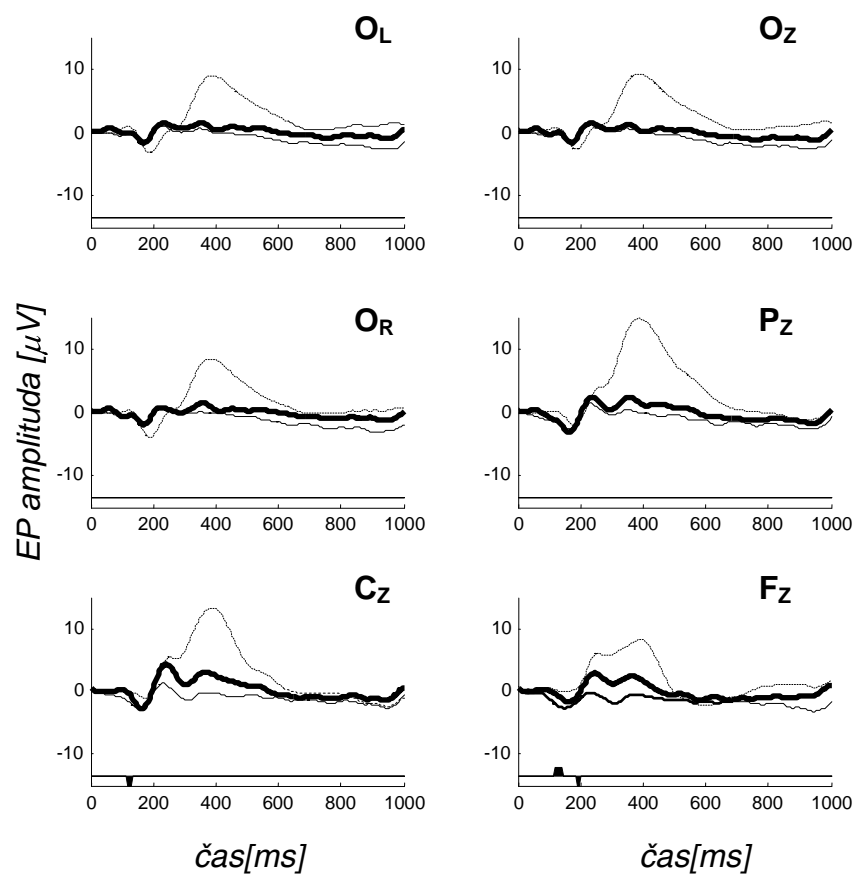
Průměrné evokované odpovědi ze všech svodů u kontrolní skupiny jsou uvedeny na obrázku 3. Korespondující odpovědi u skupiny nemocných jsou uvedeny na obrázku 4. Porovnání průměrných odpovědí na deviantní stimuly mezi skupinou kontrol a pacientů se schizofrenním onemocněním jsou uvedeny na obrázku 5.

Obrázek 3



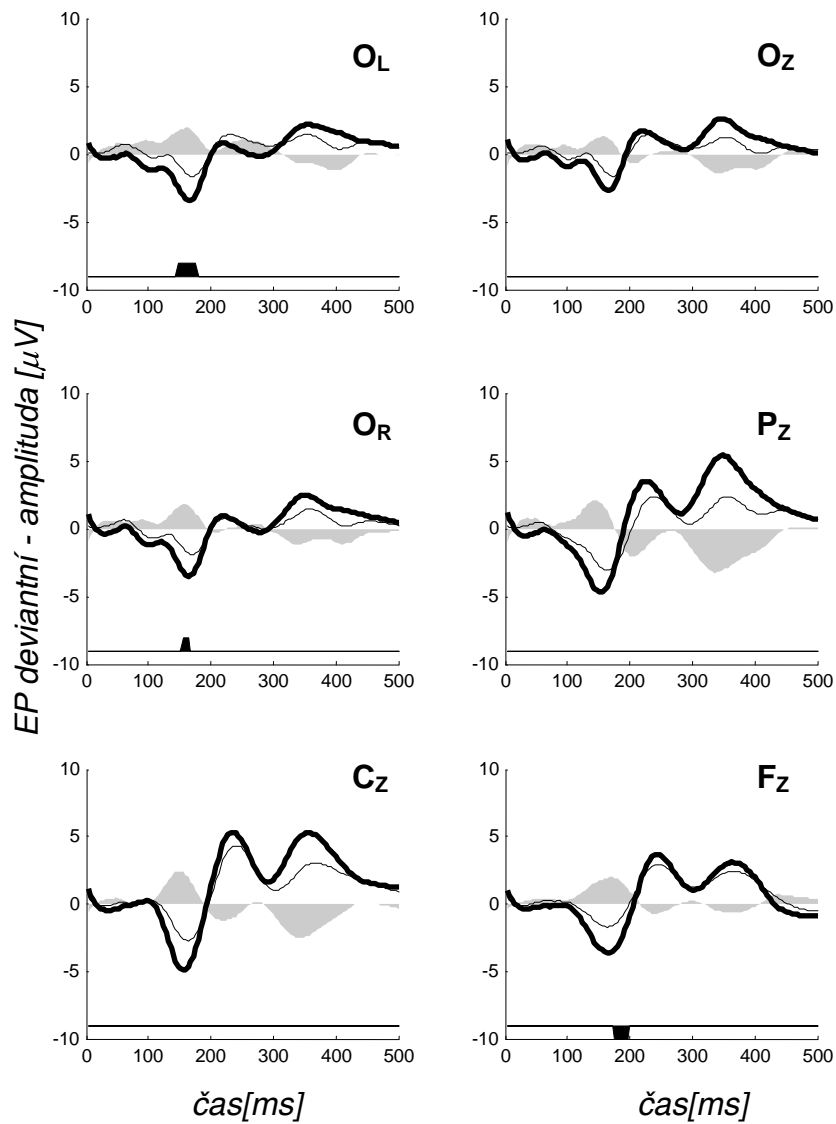
Obr. 3: Průměrné EP na cílový stimulus (čerchovaná čára), deviantní stimuly (plná silná čára) a na standardní stimuly (plná tenká čára). Průměrné EP reprezentují průměrnou odpověď od všech probandů z kontrolní skupiny. Svod, ze kterého byly odpovědi zaznamenány je vyznačen v pravém horním rohu každého diagramu. Bodové statistické rozdíly v párovém t-testu, pokud jsou statisticky významné, jsou znázorněny jako černá ploška na spodní části každého diagramu. Zraková mismatch negativita byla statisticky významná ve všech svodech.

Obrázek 4



Obr. 4: Průměrné EP na cílové stimuly (tečkovaná čára), deviantní stimuly (plná silná čára) a na standardní stimuly (plná tenká čára). Průměrné EP reprezentují průměrnou odpověď všech probandů ze skupiny pacientů se schizofrenií. Uspořádání obrázku je stejné jako u Obrázku 3. Na rozdíl od kontrolní skupiny se zraková mismatch negativita objevuje ve skupině nemocných pouze ve frontálním svodu.

Obrázek 5



Obr. 5: Porovnání průměrných EP na deviantní stimuly u skupiny kontrol (plná silná čára) a u skupiny pacientů se schizofrenií (plná tenká čára). Šedá plocha znázorňuje rozdíly mezi křivkami.

Rozdíly ploch pod křivkou mezi odpověďmi na deviantní a standardní stimuly v intervalu 100 až 200 ms pro obě skupiny jsou shrnuty v následující tabulce.

Tabulka 3: Zraková mismatch negativita u pacientů a kontrol

		AUC ($\mu\text{V}^2/\text{ms}$) = AUC [(EP deviantní stimuly) - (EP standardní stimuly)]				
interval	svod	Pacienti (N=24)		Kontroly (N=24)		p
		Průměr r	SD	Průměr	SD	
100-200 ms	Oz	0,72	51,65	-33,85	59,86	0,048*
	Or	-0,64	48,29	-33,07	61,64	0,049*
	Pz	-3,27	56,20	-44,97	57,52	0,025*
	Cz	16,86	70,26	-23,56	67,02	0,061
	Fz	30,69	65,14	-24,21	62,28	0,011*

Rozdíly ve zrakové MMN mezi skupinou pacientů a zdravých kontrol byly statisticky významné ve svodech okcipitálních, parietálních a frontálních. Ve svodu centrálním nebyl tento rozdíl statisticky signifikantní.

5.6.2. Vztah zrakové mismatch negativity a dalších proměnných

Korelační matice neukázala žádné statisticky významné korelace vMMN s věkem a celkovým skóre na škále GAF.

Byly zjištěny statisticky významné Pearsonovy korelace ve svodech Cz a Fz s denní dávkou antipsychotik v miligramech chlorpromazinového ekvivalentu ($r=0.54$; $p=0.006$).

Rovněž byla nalezena statisticky významná korelace se závažností deficitního syndromu a hodnotou vMMN ve svodu Fz ($r=0,55$; $p=0,004$).

5.6.2.1. Délka trvání onemocnění

Statisticky signifikantní rozdíl v generování vMMN mezi kontrolami a skupinou pacientů s délkou trvání onemocnění déle než tři roky byl přítomen ve svodu Fz ($t=2,64$, $p=0,001$). Nebyl nalezen rozdíl mezi kontrolami a skupinou pacientů, u nichž onemocnění trvalo kratší dobu než tři roky.

5.6.2.2. Sociální fungování (celkový skóre na škále „Global Assessment of Functioning“)

Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v amplitudě vMMN mezi kontrolní skupinou a skupinou pacientů, u nichž bylo skóre na škále GAF vyšší než 74. Rozdíl se objevil pouze v porovnání se skupinou pacientů, kteří měli skóre nižší než 74. Tento rozdíl byl statisticky významný ve svodech OL ($t=2,32$, $p=0,040$), Pz ($t=3,19$, $p=0,008$), Cz ($t=2,33$, $p=0,039$) a Fz ($t=3,05$, $p=0,010$).

5.6.2.3. Denní dávka antipsychotika

Statisticky významný rozdíl v amplitudě vMMN ve svodech Pz ($t=2,54$, $p=0,03$), Cz ($t=2,18$, $p=0,04$) a Fz ($t=2,08$, $p=0,04$) byl u skupiny pacientů s vyšší dávkou antipsychotika než 375 mg chlorpromazinového ekvivalentu. Podskupina pacientů s dávkou nižší se významně odlišovala od skupiny zdravých kontrol pouze ve svodu Fz ($t=2,27$, $p=0,044$).

5.6.2.4. Přítomnost deficitního syndromu

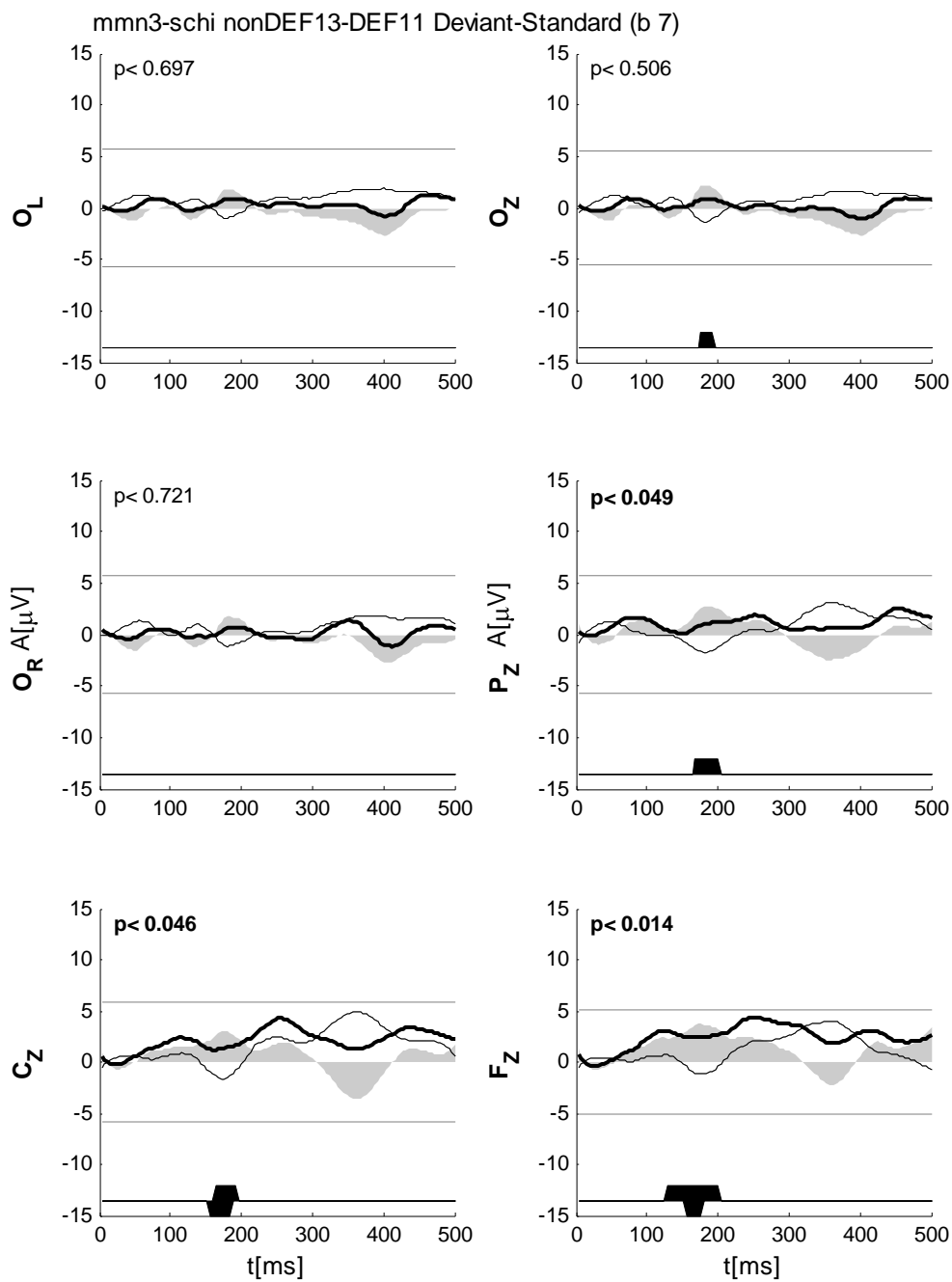
V této analýze byli pacienti rozděleni na skupiny podle přítomnosti nebo nepřítomnosti deficitního syndromu podle škály SDS. Skupina pacientů s deficitním syndromem (N=11) měla statisticky významně odlišnou odpověď ve srovnání se zdravými kontrolami ve svodech Pz ($t=3,03$, $p=0,012$), Cz ($t=2,24$, $p=0,048$) a Fz ($t=4,17$, $p=0,001$). Skupina pacientů bez deficitního syndromu (N=13) nevykazovala žádné rozdíly v generování vMMN ve srovnání se skupinou zdravých kontrol.

Následně jsme porovnali obě skupiny pacientů mezi sebou. Skupina pacientů s deficitním syndromem měla statisticky významně odlišnou odpověď ve srovnání se skupinou nedeficitních ve svodech Cz ($t=-2,19$, $p=0,0396$) a Fz ($t=-3,79$, $p=0,0010$). Ve svodech OL, Oz, OR a Pz nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v amplitudě vMMN. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 4 a na obrázku 6.

Tabulka 4: Zraková mismatch negativita u pacientů podle přítomnosti deficitní syndromu

		AUC ($\mu\text{V}^2/\text{ms}$) = AUC [(EP deviantní stimuly)- (EP standardní stimuly)]				
interval	svod	Nedeficitní pacienti (SDS=0; N=13)		Deficitní pacienti (SDS>0; N=11)		P
		Průměr	SD	Průměr	SD	
100-200 ms	OL	-2,07	52,82	6,18	61,67	0,72730
	OZ	-5,90	52,39	8,55	52,13	0,50672
	OR	-3,92	54,16	3,24	42,57	0,72609
	PZ	-21,78	61,97	18,59	41,03	0,07886
	CZ	-9,88	60,69	48,46	70,05	0,03964*
	FZ	-6,17	46,29	74,25	57,73	0,00101*

Obrázek 6



Obr. 6: Porovnání průměrných EP na deviantní stimuly u skupiny deficitních pacientů (plná silná čára) a u skupiny nedeficitních pacientů (plná tenká čára). Šedá výplň označuje rozdíly mezi odpověďmi deficitních a nedeficitních pacientů.

5.6.2.5. Zraková mismatch negativita a psychopatologie

Sledovali jsme také vztah mezi generováním zrakové MMN a aktuální úrovní psychopatologie měřené na škále PANSS. Nejistili jsme statisticky významné korelace mezi vMMN a škálou PANSS ani subškálou pozitivních nebo negativních příznaků.

5.6.2.6. Intraindividuální variabilita

Pokud jde o intraindividuální variabilitu u pacientů se schizofrenním onemocněním, tak jsme vyšetřili 21 pacientů v odstupu $2,8 \pm 1,4$ roků. Z porovnání byla vyřazena jedna pacientka, protože při prvním měření nespolupracovala a vMMN nebyla naměřena. Testována byla plocha pod křivkou z výše popsanych 6 svodů v intervalu 100 až 200 ms. Párový t-test neprokázal žádnou systematickou tendenci v nálezech vMMN. F-test neprokázal žádné rozdíly v rozptylech nálezů obou měření.

5.6.2.7. Zraková mismatch negativita a NMDA neurotransmise

Sledována byla korelace mezi sérovými hladinami D-serinu a zrakovou mismatch negativitou. Nalezena byla statisticky významná korelace mezi sérovou hladinou D-serinu a vMMN ve svodu Oz (0,44, $p < 0,05$).

5.7. Diskuze

V naší práci jsme u pacientů se schizofrenním onemocněním našli nižší amplitudu negativní výchylky u zrakových evokovaných potenciálů jako odpověď na deviantní podněty. Tato odpověď měla latenci 100 až 200 ms. Naše publikovaná práce byla první, která popsala u pacientů se schizofrenií deficit generování MMN ve zrakové oblasti.

Existence analogického fenoménu ve zrakové oblasti byla, respektive je, předmětem diskuzí. Podle zevrubného přehledu studií (Pazo-Alvarez et al., 2003) se domníváme, že existuje obdoba MMN i ve zrakové oblasti.

Základní charakteristiky skupiny pacientů v našem souboru přibližně odpovídaly charakteristikám studií MMN ve sluchové oblasti. Naše výsledky jsou v souladu s nálezy deficitního generování MMN v pozdějších fázích onemocnění. MMN může být z tohoto pohledu považována za marker stavu, který odpovídá vzhledem k průběhu onemocnění jeho neurodegenerativní fázi. Sekundární analýza rovněž potvrdila, že výraznější deficit zrakové MMN je u pacientů spojený s horším sociálním fungováním, delší dobou onemocnění, přítomností deficitního syndromu a s vyšší dávkou antipsychotické medikace.

Naše nálezy mají některá omezení. Aby mohla být vMMN považována za index na pozornosti nezávislého ukazatele zpracování zrakové informace, je klíčová kontrola zaměřené pozornosti. Domníváme se, že tento problém byl úspěšně vyřešen zaměřením pozornosti na cílový podnět (Kremláček et al., 2001). Nutnost zaměření pozornosti během vyšetření a tedy spolupráce ze strany pacienta vedla k zařazení pouze dostatečně spolupracujících pacientů.

Další limitací je fakt, že až na jednoho pacienta, byli všichni v průběhu testování léčeni antipsychotiky. Většina pacientů užívala tzv. antipsychotika druhé generace, včetně klopazinu. Ačkoli je z literatury známo, že antagonisté D2 nebo 5 HT2 receptorů neovlivňují velikost MMN v sluchové oblasti (Umbricht et al., 1998; Chen et al., 1999) a medikace

neovlivňovala výsledky ve studii MMN (Catts et al., 1995), je nutné podrobněji prozkoumat, jestli podobné tvrzení platí rovněž pro zrakovou MMN. V naší skupině měli menší amplitudu vMMN ti, kteří byli léčeni vyšší dávkou antipsychotika. Protože totéž platí i pro délku trvání onemocnění, počet hospitalizací a přítomnost deficitního syndromu, domníváme se, že tento rozdíl je spíše těmito proměnnými než denní dávkou antipsychotika.

MMN je evokovaný potenciál, který je na pomezí komponenty odpovídající časnému sensorickému a kognitivnímu zpracování informace.

Předpokládá se, že MMN ve sluchové oblasti souvisí s pracovní pamětí a NMDA neurotransmisí. Předpozornostní automatická detekce změn vyžaduje porovnání neuronálních reprezentací s příchozími stimuly. Může být považována za součást pracovní paměti, která slouží k automatickému kognitivnímu předzpracování sensorických informací ještě před dosažením vědomé pozornosti. Tato hypotéza je kompatibilní s konceptem sluchové MMN jako indexu sensorické sluchové paměti vztahující se k funkci NMDA receptorového systému (Javitt et al., 1995; Javitt et al., 1996). Vztah MMN a pracovní paměti je v souladu se studií ve které sluchová paměťová stopa a MMN u zdravých dobrovolníků měla obdobnou délku trvání a měla i obdobnou citlivost k maskování jinými stimuly. (Winkler and Näätänen, 1992).

Pacienti se schizofrenií mají rovněž deficit v generování negativního vrcholu, který předchází MMN, tzv. vlna N1 (Ford et al., 2001). Tyto nálezy potvrzují hypotézu, že schizofrenie je charakterizována narušením zpracování sensorických informací již v časných fázích. Deficit zpracování informací ve zrakovém systému může vycházet z dysfunkce magnocelulární dráhy (Butler et al., 2005), která slouží k rychlé orientaci ve zrakových podnětech a zajišťuje zpracování a filtraci podnětů pro pozdější kognitivní zpracování. Magnocelulární systém pracuje v modu nelineárního zesilování zprostředkovaného NMDA glutamatergními receptory (Butler et al., 2005). Obdobný vzorec redukce evokovaných

potenciálů pozorovaný u pacientů se schizofrenií byl popsán po aplikaci antagonistů NMDA do oblasti nucleus geniculatus lateralis nebo oblasti primární zrakové kůry. To znamená, že deficit v oblasti magnocelulárního systému odráží dysfunkci NMDA glutamatergní neurotransmise a může souviset s touto neurochemickou teorií schizofrenie. V souladu s původními předpoklady byla zkoumána možnost využití sledování zrakové mismatch negativity jako klinické vyšetřovací metody, která přispěje k detekci podskupiny pacientů s dysfunkcí NMDA glutamatergní neurotransmise. Sledována byla korelace mezi sérovými hladinami D-serinu a zrakovou mismatch negativitou. Vzhledem k metodologickým problémům, které vyplývaly z měření hladin D-serinu v séru, nikoli v likvoru, nebyly tyto výsledky publikovány.

Vedle dat týkajících se analýzy zrakové mismatch negativity byla sledována data ze stimulací parvocelulárního a magnocelulárního systému. Analýza těchto umožní lepší pochopení vzájemných souvislostí jednotlivých elektrofyziologických metod a to zejména roli magnocelulárního systému v narušení zpracování zrakové informace u pacientů se schizofrenním onemocněním. Tato analýza nebyla však součástí této práce. Stejně tak by se v další práci měl zkoumat vztah kognitivních funkcí a vybraných elektrofyziologických parametrů.

6. Závěr

Výzkum navazoval na vývoj metodiky studia zrakových evokovaných potenciálů a testuje využití těchto metod v klinickém výzkumu. Metodika stimulace, snímání a analýza dat se opírá o opakovaně popsaný postup elektrofyziologické laboratoře Ústavu patologické fyziologie LF v Hradci Králové (např. Kremláček et al., 2006). Hlavním cílem práce bylo sledování zrakové mismatch negativity u pacientů se schizofrenním onemocněním. Použitím tohoto nástroje se podařilo splnit hlavní cíl projektu, bylo zjištěno narušené generování mismatch negativity u pacientů se schizofrenií také ve zrakové oblasti. Provedena byla i opakovaná vyšetření u pacientů se schizofrenním onemocněním k posouzení intraindividuální variability. Dále byl sledován vztah zrakové mismatch negativity a vybraných klinických charakteristik onemocnění. Byl nalezen statisticky významný rozdíl mezi zdravými kontrolami a pacienty s dobou trvání onemocnění více než tři roky a nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi kontrolami a pacienty s dobou trvání onemocnění méně než tři roky. Byl prokázán vztah mezi oslabeným generováním zrakové mismatch negativity a zhoršeným sociálním fungováním. Pacienti s přítomným deficitním syndromem měli signifikantní rozdíl v generování zrakové mismatch negativity ve srovnání se zdravými kontrolami ve svodech Pz, Cz a Fz. Pacienti s přítomným deficitním se statisticky významně odlišovali od pacientů bez vyjádřeného deficitního syndromu. Nebyl zjištěn vztah mezi aktuálním psychopatologickým obrazem (měřeným na škále PANSS) a generováním zrakové mismatch negativity.

Výsledky práce potvrzují u pacientů se schizofrenií deficit v generování MMN vyvolané deviantními pohybovými stimuly. Menší amplituda MMN může odrážet deficit v předpozornostním zpracování sensorické informace během časné komponenty evokovaných potenciálů.

7. Literatura

1. Alain C, Hargrave R, Woods DL. Processing of Auditory Stimuli during Visual Attention in Patients with Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998;44:1151-1159.
2. Alho K, Woods DL, Algazi A., Näätänen R. Intermodal selective attention. II. Effects of attentional load on processing of auditory and visual stimuli in central space. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;82:356-368.
3. Alho K, Woods DL, Algazi A. Lesions of frontal cortex diminish the auditory mismatch negativity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:353-362.
4. Aramakis VB, Bandrowski AE, Ashe JH. Activation of muscarinic receptors modulates NMDA receptor-mediated responses in auditory cortex. *Exp Brain Res* 1997;113:484-496.
5. Baddeley A. Working memory. *Science* 1992;255:556-559.
6. Baldeweg T, Klugman A, Gruzelier J, Hirsch SR. Impairment in frontal but not temporal components of mismatch negativity in schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 2002;43:111-122.
7. Baldeweg T, Klugman A, Gruzelier J, Hirsch SR. Mismatch negativity potentials and cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;69:203-217.
8. Bramon E, Croft RJ, McDonald C, Viridi GK, Gruzelier JG, Baldeweg T, Sham PC, Frangou S, Murray RM. Mismatch negativity in schizophrenia: a family study. *Schizophr Res* 2004 Mar 1;67(1):1-10.
9. Brockhaus-Dumke A, Tendolkar I, Pukrop R, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Ruhrmann S. Impaired mismatch negativity generation in prodromal subjects and patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2005 Mar 1;73(2-3):297-310.
10. Butler PD, Martinez A, Foxe JJ, Kim D, Zemon V, Mahoney J, Shapner M, Jalbrzikowski M, Javitt DC. Subcortical visual dysfunction in schizophrenia drives secondary cortical impairments. *Brain* 2007;130:417-430.
11. Cowan N, Winkler I, Wolfgang T, Näätänen R. Memory prerequisites of mismatch negativity in the auditory event-related potential (ERP). *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1993;52:559-563.
12. Fleming K, Goldberg TE, Binks S, Randolph Ch, Gold JM, Weinberger DM. Visuospatial working memory in patients with schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1997;41:43-49.
13. Fischer C, Morlet D, Giard M-H. Mismatch negativity and N 100 in comatose patients. *Audiol Neurootol* 2000;5:192-197.
14. Ford JM, Mathalon DH, Kalba S, Marsh L, Pfefferbaum A. N1 and P300 abnormalities in patients with schizophrenia, epilepsy, and epilepsy with schizophrenialike features. *Biol Psychiatry* 2001;49(10):848-60.

15. Goldman-Rakic PS. Working memory dysfunction in schizophrenia, *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 1994;6:348-357.
16. Halgren E, Marikovic K, Chauvel P. Generators of late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;106:156-164.
17. Hari R, Joutsiniemi SL, Sarvas J. Spatial resolution of neuromagnetic records: theoretical calculations in a spherical model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;71:64-72.
18. Holcomb HH, Ritzl EK, Medoff DR, Nevitt J, Gordon B, Tamminga CA. Tone discrimination performance in schizophrenic patients and normal volunteers: impact of stimulus presentation levels and frequency differences. *Psychiatry Res.* 1995;57:75-82.
19. Javitt DC, Doneshka P, Grochowski S, Ritter W. Impaired mismatch negativity generation reflects widespread dysfunction of working memory in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:550-558.
20. Javitt DC, Steinschneider M, Schroeder CE, Arezzo JC. Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: Implications for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:11962-11967.
21. Javitt DC, Strous RD, Grochowski S, Ritter W, Cowan N. Impaired precision, but normal retention, of auditory sensory („echoic“) memory information in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1997;106:315-324.
22. Javitt DC, Grochowski S, Shelley AM, Ritter W. Impaired mismatch negativity (MMN) generation in schizophrenia as a function of stimulus deviance, probability, and interstimulus interval. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1998;108:143-453.
23. Javitt DC, Shelley AM, Silipo G, Lieberman JA. Deficits in Auditory and Visual Context-Dependent Processing in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000a;97:1131-1137.
24. Javitt DC, Shelley AM, Ritter W. Associated deficits in mismatch negativity generation and tone matching in schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 2000b;111:1733-1737.
25. Javitt DC. Intracortical Mechanisms of Mismatch Negativity Dysfunction in Schizophrenia. *Audiol Neurootol* 2002;2:207-215.
26. Jessen F, Fries T, Kucharski C, Nishimura T, Hoenig K, Maier W, Falkai P, Heun R. Amplitude reduction of the mismatch negativity in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Neurosci Lett.* 2001;309(3):185-188.
27. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13(2):261-76.
28. Kekoni J, Hämäläinen H, Saarinen M, Gröhn J, Reinikainen K, Lehtokoski A, Näätänen R. Rate effect and mismatch responses in the somatosensory system: ERP recordings in humans. *Biol Psychol* 1997;46:125-142.

29. Kirino E, Inoue R. The relationship of mismatch negativity to quantitative EEG and morphological findings in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 1999;33:445-456.
30. Krauel K, Schott P, Sojka B, Pause BM, Ferstl R. Is there a mismatch negativity analogue in the olfactory event-related potentials? *Psychophysiol* 1999;13:49-55.
31. Kremláček J, Kubová Z, Chlubnová J, Kuba M. Motion-onset VEPs in mismatch negativity. *Perception*; S30:62.
32. Kremláček J, Kuba M, Kubová Z, Langrová J. Visual mismatch negativity elicited by magnocellular system activation. *Vision Research* 2006; 46:485-90
33. Light GA, Braff DL. Mismatch negativity deficits are associated with poor functioning in schizophrenia patients. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:127-36.
34. Michie PT. What has MMN revealed about the auditory system in schizophrenia? *International Journal of Psychophysiology* 2001;42:177-194.
35. Näätänen R, Gaillard AWK, Mäntysalo S. Early selective-attention effect reinterpreted. *Acta Psychologica* 1978;42:313-329.
36. Näätänen R, in Alain C, Hargrave R, Woods DL. Processing of Auditory Stimuli during Visual Attention in Patients with Schizophrenia, *Biol Psychiatry* 1998;44:1151-1159.
37. Näätänen R, Winkler I. The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience. *Psychol Bull* 1999;125:826-859.
38. Näätänen R, Escera C. Mismatch Negativity: Clinical and Other Applications. *Audiol Neurootol* 2000;5:105-110.
39. Näätänen R. Mismatch Negativity: Clinical research and possible applications. *International Journal of Psychophysiology* 2003;48:179-188.
40. O'Donnell BF, Hokama H, McCarley RW, Smith RS, Salisbury DF, Mondrow E, Nestor PG, Shenton ME. Auditory ERPs to non-target stimuli in schizophrenia: relationship to probability, task demands, and target ERPs. *Int J Psychophysiol* 1994;17:219-231.
41. Oranje B, van Berckel BNM, Kemre C, van Ree JM, Kahn RS, Verbaten MN. The Effects of a Sub-Anaesthetic Dose of Ketamine on Human Selective Attention. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:293-302.
42. Pazo-Alvarez P, Cadaveira F, Amenedo E. MMN in the visual modality: a review. *Biol Psychol* 2003;63:199-236.
43. Pekkonen E, Hirvonen J, Ahveninen J, Kahkonen S, Kaakkola S, Huttunen J, Jaaskelainen IP. „Memory-based comparison process not attenuated by haloperidol: a combined MEG and EEG study.“ *Neuroreport* 2002;13:177-181.

44. Pritchard WS. Cognitive event-related potential correlates of schizophrenia, *Psychol Bull* 1986;100:43-66.
45. Picton TW, Alain C, Otten L, Ritter W, Achim A. Mismatch Negativity: Different Water in the Same River. *Audiol Neurootol* 2000;5:111-139.
46. Salisbury DF, Shenton ME, Griggs CB, Bonner-Jackson A, McCarley RW. Mismatch negativity in chronic schizophrenia and first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:686-694.
47. Sams M, Hari R, Rif J, Knuutila J. The human auditory sensory memory traces persists about 10 msec: Neuromagnetic evidence. *J Cogn Neurosci* 1993;5:363-370. Schröger E, Winkler I. Presentation rate and magnitude of stimulus deviance effects on human pre-attentive change detection. *Neurosci Lett* 1995;193:185-188.
48. Shelley AM, Ward PB, Catts SV, Michie PT, Andrews S, McConaghy N. Mismatch negativity: An index of a preattentive processing deficit in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1991;30:1059-1062.
49. Shelley AM, Silipo G, Javitt DC. Diminished responsiveness of ERPs in schizophrenic subjects to changes in auditory stimulation parameters: implications for theories of cortical dysfunction, *Schizophrenia Research* 1999;37:65-79.
50. Shinozaki N, Yabe H, Sato Y. The difference in Mismatch negativity between the acute and post-acute phase of schizophrenia. *Biol Psychol* 2002;59:115-119.
51. Schröger E, Winkler I. Presentation rate and magnitude of stimulus deviance effects on human pre-attentive change detection. *Neurosci Lett*. 1995;193(3):185-188.
52. Tales A, Newton P, Troscianko T, Butler S. Mismatch negativity in the visual modality. *NeuroReport* 1999;10:3363-3367.
53. Umbricht D, Javitt D, Novak G, Bates J, Pollack S, Lieberman J, Kane J. Effects of Clozapine treatment on Auditory Event-Related Potentials in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998;44:716-725.
54. Umbricht D, Vollenweider FX, Schmid L, Koller R. NMDA and 5-HT_{2A} receptor dysfunction in working memory deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000;47:53S.
55. Umbricht D, Koller R, Schmid L, Skrabo A, Grübel C, Huber T, Stassen H. How Specific Are Deficits in Mismatch Negativity Generation to Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2003;53:1120-1131.
56. Winkler I, Näätänen R. Event-related potentials in auditory backwards recognition masking: a new way to study the neurophysiological basis of sensory memory in humans, *Neurosci. Lett*. 1992;140:239-242.

8. Seznam publikací autora

Původní články a statě ve sbornících

J. Sýkora, A.P. Nechaev, I. Šolcová, R. Bahbouh, P.Konopásek, O.P. Kozerenko, **A.Urban**, L.Miller, A. Tomeček, K. Batík: EVALUATION OF THE DYNAMICS IN-GROUP STRAIN DURING LONG ISOLATION, Aerospace and Environmental Medicine, 1997, Vol. 31, pp. 11-15.

Masopust J, Malý R, **Urban A**, Hosák L, Čermáková E. Antipsychotic drugs as a risk factor for venous thromboembolism. Int J Psych Clin Practice 2007; 11: 246-249. **IF 0,495**

Urban A, Kremláček J, Masopust J, Libiger J. Visual mismatch negativity among patients with schizophrenia. Schizophr Res 2008; 102: 320-328. **IF 4,246**

Masopust J, Libiger J, Köhler R, **Urban A**, Čermáková E. Spokojenost nemocných s léčbou antipsychotiky. Čes a slov Psychiat 2009; 105: 12-19.

Přehledové články a kazuistiky

Urban A, Libiger J, Hosák L, Kupka K.: Comorbidity of Parkinsonism and Schizophrenia in a Patient Treated with Clozapine. European Psychiatry 2003; 18: 258-259. **IF 1,329**

Urban A, Masopust J, Malý R, Hosák L, Kalnická D. Prolactin as a factor for increased platelet aggregation. Neuro Endocrinol Lett 2007; 28: 518-523. **IF 1,005**

Malý R, Masopust J, Hosák L, **Urban A**. Four cases of venous thromboembolism associated with olanzapine. Psychiatry Clin Neurosci 2009; 63: 116-118. **IF 1.181**

Masopust J, **Urban A**, Vališ M, Malý R, Tůma I, Hosák L. Repeated occurrence of clozapine induced myocarditis in a patient with schizoaffective disorder and comorbid Parkinson's disease. Neuroendocrinol Lett 2009; 30: 19-21. **IF 1,443**

Masopust J, **Urban A**, Hosák L, Slabá L, Urbanová E. Cerebelo-olivární atrofie s demencí - kazuistika. Psychiatrie 2003; 7 (Suppl 2): 73-74.

Urban A, Masopust J, Lenderová Z, Libiger J, Urbanová E, Vališ M, Kupka K. Multisystémová atrofie s demencí - kazuistika. Psychiatrie 2003; 7 (Suppl 2): 136-137.

Urban A. Parkinsonism in Schizophrenia Treated with Clozapine: Drug Induced or idiopathic? Psychiatrie 2003; 7:277-278.

Vališ M, Masopust J, **Urban A**. Hormonální substituční terapie a demence. Psychiat pro praxi 2003; 4: 267.

Masopust J, Grim J, Hosák L, Lenderová Z, **Urban A**, Žižka J. Amnestic syndrome. Psychiatrie 2004; 1:39-44.

Urban A, Masopust J. Münchhausen's syndrome. Psychiatrie pro praxi 2004; 2:63-67.

Urban A, Masopust J. Münchhausen´s syndrome. Interní medicína pro praxi 2004; 3:136-139.

Urban A, Masopust J. **Münchhausen´s** syndrome. Medicína pro pro praxi 2004; 2:81-84.

Urban A, Masopust J, Malý R. Prolaktin jako faktor zvýšené agregace destiček. Psychiatrie 2005; 9: 56-59.

Urban A, Kremláček J, Libiger J. Mismatch negativity u pacientů se schizofrenií. Psychiatrie 2005; 9:291-296.

Masopust J, **Urban A**, Malý R. Antipsychotika – rizikový faktor žilní tromboembolické nemoci ? Psychiat pro praxi 2005; 6: 80-82.

Masopust J, **Urban A**, Vališ M. Psychopatologické příznaky jako první projevy gliomu. Čes a slov Psychiat 2005; 101: 160-166.

Masopust J, Říhová Z, **Urban A**, Zumrová A. Kognitivní a emoční změny u spinocerebelární ataxie. Psychiat pro praxi 2005; 6: 297-301.

Masopust J, **Urban A**, Vališ M. Jaká je budoucnost quetiapinu ? Psychiat pro praxi 2006; 7: 43-49.

Urban A, Kremláček J, Libiger J. Mismatch Negativity in Patiens with Schizophrenia. Acta Medica 2007;50:23-28.

Masopust J, **Urban A**. Třetí kazuistika. In: Maršálek M et al. Posuzování profilu antipsychotika: příklad sertindolu. Mýtus a skutečnost. Praha: Galén 2007; 95-98.

Urban A, Masopust J. Čtvrtá kazuistika. In: Maršálek M et al. Posuzování profilu antipsychotika: příklad sertindolu. Mýtus a skutečnost. Praha: Galén 2007; 98-101.

Masopust J, Malý R, **Urban A**, Hosák L, Konupčíková K. Antipsychotika a žilní tromboembolizmus. Psychiatrie 2008; 12: 154-159.

Masopust J, **Urban A**, Kalnická D, Malý R. Hyperprolaktinémie při léčbě antipsychotiky v praxi. Dostupné na: <http://www.epsiatrie.cz> (2008).

Urban A, Kremláček J, Masopust J, Kuba M, Libiger J. „Visual mismatch negativity“ in deficit and nondeficit schizophrenia. In: Raboch J, Zrzavecká I, Doubek P, Uhlíková P, Nawka A. Quo vadis, psychiatria ? Praha: Galén 2008; 214.

Abstrakta k přednáškám a posterům

Libiger J, Kopeček M, **Urban A**, Kupka K. The Role of rCBF (99Tc-HMPAO) Measurements in the Assessment of a Psychiatric Patients. European Psychiatry 2000, 15 Suppl 2: 315S-315S. **IF**

Kremláček J, **Urban A**, Kuba M, Kubova Z, Langrova J, Libiger J. Visual mismatch negativity: methods and recordings in Schizophrenia. Clinical Neurophysiology 2005; 116: e12-e13. **IF**

Urban A, Kremlacek J, Kuba M, Kubova Z, Langrova J, Libiger J: Reduced visual mismatch negativity in patients with schizophrenia: a pilot study. *The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 2005;15:Suppl. 3:P1058. **IF**

Urban A, Kremláček J, Kubová Z, Kuba M, Langrová J, Libiger J, Masopust J. Visual mismatch negativity in patients with schizophrenia – preliminary data. *European Psychiatry* 2006; 21 (Suppl 1): S121. **IF 1,436**

Libiger J, **Urban A**, Kremláček J, Masopust J, Kuba M. „Mismatch negativity“ in the visual modality is reduced among patients with schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2007; 8; Suppl 1:153. **IF**

Libiger J, **Urban A**, Kremláček J, Kuba M. „Mismatch negativity“ in the visual modality is reduced among patients with schizophrenia. *European Archives of Psychiatry + Clinical Neuroscience* 2007; 257; Suppl 1:12. **IF**

Urban A, Kremláček J, Masopust J, Kuba M, Libiger J. „Visual mismatch negativity“ in deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 102 (Suppl. 2): 113. **IF 4,24**

Libiger J., **Urban A**. Kremláček J, Kuba M. Schizophrenia and Mismatch negativity in the visual domain. Abstracts of XIV Congress of Psychiatry (CD), World Psychiatric Association 2008.

Urban A, Kremláček J, Masopust J, Kuba M, Libiger J. The Association of Visual Mismatch Negativity Impairment in Schizophrenia with Antipsychotic Treatment. *Psychiatrie* 2009, Supplementum 1: 11.

Masopust J, Zumrová A, **Urban A**, Kremláček J, Řihová Z, Urbanová E. Association of functional examination methods and cognitive deficit in patients with autosomal dominant spinocerebellar ataxia – pilot study. *Clinical Neurophysiology* 2005; 116: e12-e13. **IF**

Masopust J, **Urban A**, Řihova Z, Urbanova E, Kremlacek J, Zumrova A. Association of Functional Examination Methods and Cognitive Deficit in Patients with Autosomal Dominant Spinocerebellar Ataxia – A pilot Study. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2005;6,Suppl. 1:PO-033.06. **IF**

Urbanová E, Masopust J, **Urban A**, Vizda J, Kafka P. The value of brain SPET in patients with spinocerebellar ataxia. *Eur J of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2005;32,Suppl. 1:P357. **IF**

Malý R, Masopust J, Konupčíková K, **Urban A**, Dulíček P. Lupus Anticoagulant and FV Leiden Associated with Clozapine Use and Venous Thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005;3, Suppl. 1:P1866. **IF**

Masopust J, Malý R, **Urban A**, Hosák L, Čermáková E. Antipsychotic drugs as a risk factor for venous thromboembolism. *European Psychiatry* 2006; 21 (Suppl 1): S227-S228. **IF 1,436**

Masopust J, Říhová Z, **Urban A**, Zumrová A, Urbanová E, Kremláček J, Vališ M, Křepelová A, Paděrová A. Cognitive impairment in spinocerebellar ataxia type 2. *Mov Disord* 2006; 21 (Suppl 15): S335. **IF 3,323**

Urban A, Kremláček J, Masopust J, Vališ M, Říhová Z. Visual related potentials in patients with autonomic dominant spinocerebellar ataxia type 2. *Mov Disord* 2006; 21 (Suppl 15): S330-331. **IF 3,323**

Masopust J, **Urban A**, Říhová Z, Urbanová E, Vališ M, Zumrová A. Cognitive impairment in spinocerebellar ataxia type 2. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2007; 8 (Suppl 1): 133. **IF**

Urban A, Kremláček J, Masopust J, Vališ M. Visual event related potentials in patients with autonomic dominant spinocerebellar ataxia type 2. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2007; 8 (Suppl 1): 174. **IF**

Masopust J, **Urban A**, Říhová Z, Vališ M, Urbanová E, Zumrová A. Cognitive impairment in spinocerebellar ataxia type 2. *J Neurol* 2007; 254 (Suppl 3): III/151. **IF**

Malý R, Masopust J, Hosák L, **Urban A**. Association of venous thromboembolism and olanzapine. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl 2): P-T-517. **IF**

Masopust J, **Urban A**, Zumrová A, Říhová Z, Vališ M. Kognitivní postižení u onemocnění mozečku. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103 (Suppl): S52. **IF**

Malý R, Masopust J, Hosák L, **Urban A**. Association of venous thromboembolism and olanzapine. *Eur Psychiatry* 2008; 23 (Suppl 2): S164. **IF**

Vališ M, Taláb R, Masopust J, **Urban A**, Konupčíková K. Komorbidita parkinsonizmu a schizofrenních onemocnění. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 71/104 (Suppl. 3): S122. **IF**

Vališ M, Masopust J, **Urban A**. Comorbidity of Parkinson's disease and schizophrenia spectrum disorders. *Mov Disord* 2008; 23 (Suppl.1): 280. ISSN: 0885-3185. **IF 3,207**

Urban A, Kremláček J, Chlubnová J, Masopust J. Objectification of motion perception in schizophrenia – the VEP study. *Psychiatrie* 2004, Suppl. 1:39-40.

Malý R, Masopust J, **Urban A**, Konupčíková K. The risk of venous thromboembolic disease in antipsychotic treatment. *Psychiatrie* 2004, Suppl. 1:27-28.

Malý R, **Urban A**, Masopust J. Prolactin as a factor of increased platelet aggregation. *Laboratorní hematologie*. HK Credit 2004: Hradec Králové.

Malý R, Masopust J, **Urban A**, Dulíček P. Antipsychotics – risk factor of thromboembolic disease? *Cor Vasa* 2005; 47 (Suppl 4): 66.

Masopust J, **Urban A**, Říhová Z, Urbanová E, Zumrová A, Křepelová A, Vališ M. Kognitivní změny u spinocerebellární ataxie. *Neurologie pro praxi* 2006 (Suppl A): A21.

Hosák L, **Urban A**, Masopust J, Konupčíková K. 2. Mezinárodní kongres biologické psychiatrie 17.-21.4. 2007, Santiago de Chile. *Psychiatrie* 2007; 11: 135-137.

Masopust J, **Urban A**, Říhová Z, Zumrová A, Urbanová E, Kremláček J, Vališ M, Křepelová A, Paděrová K. Cognitive impairment in spinocerebellar ataxia type 2. *Psychiatrie* 2007; 11 (Suppl 2): 53-54.

Urban A, Kremláček J, Masopust J, Zumrová A, Vališ M. Visual event related potentials in patients with autonomic dominant spinocerebellar ataxia type 2. *Psychiatrie* 2007; 11 (Suppl 2): 98-99.

9. Přílohy

MISMATCH NEGATIVITY IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Aleš Urban^{1,3}, Jan Kremláček², Jan Libiger¹

Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Hradec Králové and University Hospital Hradec Králové, Czech Republic; Department of Psychiatry¹, Institute of Pathological Physiology²; Outpatient Department of Psychiatry, Brandýs nad Labem, Czech Republic³

Summary: Cognitive deficit is considered to be a part of core dysfunctions in schizophrenia. It is associated with social impairment and influences the long-term course of the disorder. In addition to neuropsychological methods, event-related potentials can be used to study cognitive functions. In patients with schizophrenia an association was found between amplitude changes in slow negative component of evoked responses and infrequent deviations in a series of uniform stimuli. This amplitude change is known as „mismatch negativity“ (MMN). It is supposed to be independent of the focused attention and effort that otherwise interfere with neuropsychological testing. Recently accumulated knowledge on MMN as a possible preattentive measure of cognition supports its potential significance for neuropsychological assessment. It may be helpful in more precise diagnosis and functional evaluation of schizophrenia.

Keywords: Schizophrenia; Event related potentials; Mismatch negativity; Cognitive functions; Sensory memory; Working memory; N-methyl-D-aspartate receptors.

Introduction

Schizophrenia is a serious mental condition affecting 0.5 to 1 % of population. As a group, patients with schizophrenic disorder have increased mortality and morbidity. They also have decreased social competency. Both characteristics are associated with high socioeconomic costs. Schizophrenia is characterized by a number of symptoms that are usually divided into two groups: the positive symptoms include hallucinations, structural and content-related thought disturbances, behavioral disturbances, and negative symptoms include blunt affect/emotionality, impoverished speech, volitional disturbances, and anhedonia. The disorder is also associated with deficit in a number of cognitive areas, particularly attention, memory, and executive functions. Cognitive deficit is an essential part of schizophrenic disorder. It may be thought of as a defect that is the hidden, i.e. primary “core” giving rise to the whole of subsequently developing psychopathology of schizophrenia. Symptoms of cognitive impairment have been found to be significant predictors of the severity of the course of the schizophrenic disorders and also the degree of the patient’s social impairment.

The basis of cognitive dysfunction has not yet been fully clarified. Structural theories suppose the presence of a deficit located predominantly in prefrontal and/or temporal and hippocampal areas. Recently, however, new evidence has emerged, suggesting that the damage, both structural

and functional, is more extensive and involves more areas across the brain. Neurochemical theories associate schizophrenia with disturbances in the systems of dopaminergic and N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamatergic neurotransmission (19).

Cognitive dysfunction in patients with schizophrenia can be investigated also by electrophysiological studies of the cognitive evoked potentials. Event related potentials (ERPs) are recorded analogously to an electroencephalogram (EEG) as a response of the central nervous system (CNS) to sensory stimuli.

The subject is exposed to a series of stimulation impulses. The final ERP is an average of EEG recorded after separate stimuli. The waveform of the resulting response depends on stimulation parameters and the cognitive task performed by the examined subject. It can be described as an arrangement of several monophasic waves of various polarity. Individual waves are characterized by amplitude and latency of their maxima or minima. Latency describes the time lag of a wave related to the stimulus administration. Recording from multiple electrodes make possible to study the topography of these parameters on the scalp.

One of the most robust electrophysiological findings in patients with schizophrenia established with ERPs is the deficit in the generation of the P300 wave. This deficit has been first described more than 25 years ago (36), and has subsequently been confirmed by a number of studies. In an effort to locate areas that participate in the generation of

the P300 wave, intracerebral electrodes were used with surprising result. The stimulation activated areas of the brain that are not essential to processing the stimulus. The generation of the P300 wave can involve up to 9 various cerebral areas (13). This finding points out the problem associated with the interpretation of the source of deviations in ERPs (14).

Over the last ten years, the attention of investigators in patients with schizophrenia has shifted to cognitive components of evoked potentials that precede the P300 wave and reflect earlier stages of information processing (17). The objective has been found disturbances in information processing that are involved in cognitive dysfunctions of patients with schizophrenia. Detection and interpretation of the disturbance results in better understanding of the pathophysiology of schizophrenia. It may help to better assess the dysfunction in individual patients, and eventually bring new therapeutic approaches. One of the components of evoked potentials that brought significant insights is "mismatch negativity" (MMN).

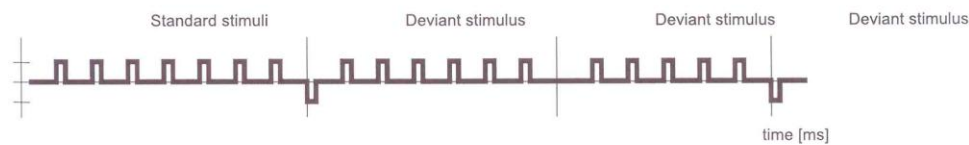
What is „mismatch negativity“ (MMN)?

„Mismatch negativity“ is defined as the negative ERP component that reflects processes associated with automatic detection of change. MMN was first described by Näätänen and co-workers for acoustic stimuli in 1978 (30). MMN reflects neuronal disagreement between the representations of current (deviant) stimulus and previous (standard) stimuli (29). MMN follows, with a latency of 200 to 400 ms after stimulus presentation. It comes after the sensory component, and precedes the possible cognitive component of evoked potentials (see Fig. 1). MMN represents a higher-level of information processing compared to the primary sensory detection at the cortical level (20).

A deviant stimulus for MMN in the auditory modality can differ from the standard stimulus in terms of duration, frequency, intensity, spatial location, phoneme variation, etc. (28).

In order to elicit the MMN, a memory trace with the characteristics of standard stimulus must be present. It is

Stimulation diagram for MMN



MMN response

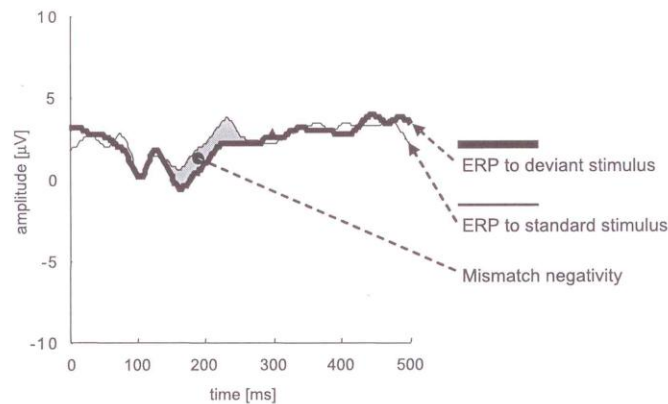


Fig. 1: Diagram shows how stimulation produces "mismatch negativity". Note that it is possible to present deviant stimulus in the form of a missing standard stimulus. The lower section of the figure shows a response obtained through averaging 40 individual responses to standard stimuli (thin line) and similarly produced ERP as a response to the deviant stimulus (full line). The so-called "mismatch negativity" is represented by a gray area between the lines.

necessary to present repeated standard stimuli (23). Presentation of a single stimulus is not sufficient to generate MMN.

MMN latency is the function of time necessary to differentiate a deviant from the standard stimulus. Increasing the interstimulus interval can result in extending the MMN latency. The memory trace of standard stimulus is probably less accurate with longer intervals, and this makes the detection of a deviant stimulus more difficult (39).

The extension of the interval between stimuli is associated with decreasing MMN amplitude, probably because of a weaker memory trace (8). MMN is not elicited by a stimulus change when the memory trace has already disappeared. MMN amplitude is generally known to increase in proportion to the difference between standard and deviant stimuli (35). It also increases with the number of standard stimulus repetitions (38).

Acoustic MMN is supposed to be generated in the neurons of the temporal cortex which respond specifically to stimulus change. Neurons of the frontal cortex probably also participate during the generation (35). Major generators of MMN were identified in the supratemporal auditory cortex area by the distribution of MMN over the scalp, magnetoencephalography studies, intracranial sensing of electrical activity and cerebral lesions. The precise location of these generators probably depends on stimulus characteristics. The role of the frontal cortex in the generation of MMN is supported by the finding of missing MMN in patients with dorsolateral prefrontal cortex area defects (1).

Most studies of MMN done so far have been concerned with auditory stimuli. There is some evidence of the existence of MMN in other sensory modalities. In spite of the inconsistency of these findings, there seems to exist an analogy to auditory MMN in somatosensory (22), visual (25,33,43) and olfactory modalities (24). However, the assumption of the existence of a common processing mechanism for various information raises questions as to why it is so difficult to detect MMN in those other modalities (35)? One possible answer can be in the different role for attention in various sensory inputs. Another possible explanation is different complexity of sensory analysis (particularly in the visual modality) required for the MMN eliciting. The objective, non-invasive nature of the recording techniques used for MMN and its low cost seem to hold promise for its potential use in clinical research (28, 27).

MMN and Psychophysiology

The psychophysiological processes underlying to MMN have not been clarified as of yet. Näätänen and Winkler propose the existence of two distinct phases of auditory information processing. The first phase is concerned with the analysis of particular sound properties. They are combined into auditory perceptions or representations in the second phase. Both authors assume the auditory N1 to reflect the first phase, while the MMN corresponds to the second phase (29).

The original work on MMN assumed that MMN occurs automatically, regardless of whether the subject pays attention to presented deviant stimuli or not (30). It was possible to elicit MMN even when auditory stimuli were masked with visual stimuli (1). MMN recorded in comatose patients also supports its independence of attention (9). However, other studies suggest the possibility that attention can influence MMN. Differences in terms of amplitude among individual groups of patients can also be interpreted as different strategies in attending to sensory stimulation. Patients with schizophrenia also have difficulties with sustained attention.

Relationship of MMN to working memory

The neuropsychological concept of working memory describes the ability of the brain to code, retain and manipulate information over brief periods of time (3). It consists of two main components: central executive component of prefrontal cortex and modality-specific transitory auxiliary systems (41), that serve a transitory information storage. These systems include phonological system (phonological loop) in auditory modality and visuo-spatial system (visuo-spatial sketchbook) in visual modality (3). The transient auxiliary system directly performs operations, while the central executive functions are responsible for selection, steering and control the auxiliary systems (12).

A number of researchers regard MMN as the indicator of a well functioning auditory sensory memory (40). Auditory sensory memory, the most elementary component of working memory, works independently of attention. MMN is known to occur when a deviant stimulus differs from the standard stimulus. Because presentation of a single stimulus is not sufficient to produce MMN, it seems obvious that processing after the deviant stimulus occurs concurrently with the comparison of a current stimulus with the memory trace of a standard stimulus. This leads to the conclusion that MMN can be used as an objective indicator of sensory memory. This was indirectly confirmed in a study with healthy volunteers in which auditory memory trace and MMN lasted similar periods of time and had similar sensitivity to masking with different stimuli (48).

Because a working memory deficit is present in patients with schizophrenia, MMN can be used for its measurement.

Does MMN reflect a dysfunction of the glutamatergic receptor system?

Activation of NMDA receptors plays a key role in learning and initiating long-term memory formation. NMDA receptors are also important in working memory (19). The density of NMDA in the neocortex and hippocampus is similar. Javitt employed intracortical sensing of electrical activity in the anterior insula concurrently with focal infusion of NMDA- and non-NMDA-antagonists into the micro-re-

gion of a sensing electrode. His study has shown that locally administered NMDA antagonists prevent the occurrence of MMN, while it has no effect on any other components of auditory evoked potential (19,46).

MMN in Schizophrenia

Insufficient formation of MMN in patients with schizophrenia was first described in the early nineties (41). More than sixty studies have been published on the relationship between MMN and schizophrenia since then. For a meta-analysis see Umbricht nad Krljes (44). Most of these studies found that both untreated and treated patients with schizophrenic disorder had lower MMN amplitudes than healthy controls. Only a small number of these studies found no MMN generation deficit (31). These findings are based on the assumption of a neurophysiological disturbance at the level of the auditory sensory cortex in schizophrenia, corresponding damaged auditory memory and anatomical abnormalities in the superior temporal gyrus (15,18). Disturbed auditory sensory memory of patients with schizophrenia is revealed in a decreased accuracy of retrieval of the corresponding memory trace. Similar findings have been described for the visual sensory memory system (10).

One influential hypothesis of the pathogenesis of schizophrenia regards the disturbance of NMDA receptors in the glutamatergic system as the key neurochemical dysfunction. This hypothesis is supported by observations of the effects produced by phencyclidine, ketamine and other NMDA glutamatergic receptor antagonists in healthy volunteers. These substances induce symptoms that resemble symptoms of patients with schizophrenia (19). Administration of these substances can also reduce MMN, or even lead to its extinction. The change in MMN generation in patients with schizophrenia can be linked to disturbances in glutamatergic neurotransmission in NMDA receptors in the area of the auditory sensory cortex (16). To confirm the role of the NMDA receptors in working memory Umbricht conducted a study with healthy volunteers who received ketamine. The deficit in the working memory of patients with schizophrenia was similar to the deficit in healthy controls after ketamine administration (46). The process of acquiring and coding information was more affected than that of retaining information.

Another supportive finding is the impairment of MMN generation induced with acetylcholinesterase inhibitor tetrahydroaminoacridine in patients with Alzheimer's disease (2). Lower MMN following the use of cholinomimetic was explained by an increased cholinergic modulation of NMDA receptors in the auditory cortex.

The relationship between deteriorated cognitive function and MMN was studied by Baldeweg. He found a negative correlation between MMN and the degree of neuropsychological impairment (4). However, there are other findings that do not support the association of MMN, working memory, and NMDA receptor dysfunction. A double

blind placebo-controlled study with healthy volunteers failed to confirm expected changes in MMN after the administration of ketamine (32).

Baldeweg reports a greater MMN deficit in the area of the front central electrode. This is consistent with the preferential damage to frontal MMN generators. According to the author, this finding is specific for schizophrenia (4, 5). Other similar findings suggest that patients with schizophrenia differ in their MMN topography from those with other neuropsychiatric disorders.

The generation of MMN is indirectly proportional to the prevalence of negative symptoms of schizophrenia. However, it is independent of a patient's current schizophrenia psychopathology (16).

Umbricht's study found no difference in MMN among patients with one episode compared to those with repeated episodes (45). A study in first episode patients did not find MMN deficit (37). On the other hand, another study detected an increase in the MMN deficit with disease progression (42). Inconsistent findings come also from healthy first-degree relatives. A study done by Jessen found lower amplitude in relatives of patients with schizophrenia (21). This was not confirmed in another recent study (6). Brockhaus-Dumke found surprisingly higher MMN amplitude in a subgroup of untreated first episode patients (7). These findings support the assumption that MMN amplitude changes during the course of schizophrenia.

This latter study also examined a group of patients with prodromal symptoms. The results were variable and heterogeneous (7).

Other authors regard the MMN generation deficit as a vulnerability marker of schizophrenic disorder ("trait marker"). Difference in MMN between schizophrenia and other neuropsychiatric disorders supports this interpretation. Umbricht assumes that MMN can be an endophenotype (an important hidden hereditary characteristic) of a subgroup of patients with schizophrenia with abnormal glutamatergic neurotransmission due to NMDA receptor dysfunction (45). Contrary to that, Bramon regards the MMN deficit as a nonspecific vulnerability marker that cannot serve as an endophenotype of schizophrenia (6).

Treatment with antipsychotics affects P300. MMN has not changed after treatment with clozapine (47). MMN deficit is also not influenced by treatment with conventional or atypical antipsychotics (34). No difference was found in the amplitude of those treated in comparison to untreated patients with schizophrenia. The dose of antipsychotic or anticholinergic medication has not been found to correlate with the amplitude (20). Also, no change was found when patients were switched from classical to new antipsychotics (47).

A recent study carried out according to stringent methodology found an association of the deficit in MMN generation with worse social functioning. This deficit can be probably used as a predictor of functional deterioration in patients with schizophrenia (26).

Conclusion

MMN is a significant electrophysiological measure of cognitive deficit. It reflects deficits in information processing at primary and secondary sensory cortex levels (45). Investigation of MMN is non-invasive, inexpensive, and can be done quickly. Its reproducibility is comparable with that of other, broadly used neuropsychological tests (26, 27). Compared to other investigations, it probably depends less on variable attention level, motivation and effort of the patient (20). The issue of attention, however, deserves clarification.

MMN is commonly regarded to be an index of the sensory memory. An alternative view takes into account the role of the frontal generator and suggests that it can also be related to the executive component of working memory. Further inquiry into MMN can contribute to the identification of a subgroup of patients who exhibit dysfunction of NMDA glutamatergic neurotransmission and also have worse cognitive and social functioning.

Whether MMN generation reflects the information processing and implicit memory or is rather a disturbance of working memory or executive functions is unresolved. Patients with schizophrenia have also been described as having deficit in the generation of the early negative peak of evoked potential preceding MMN – so-called N1 (11). This finding supports the hypothesis that schizophrenia is characterized by a disturbance in information processing at very early stages. Evidence of disturbed information processing can be found at all levels – the primary cortex, sensory memory, and executive component of the working memory. It is quite possible that a deficit in MMN generation reflects a disturbance of the functional interconnections between various brain areas.

The study of the deficit in the genesis of MMN in patients with schizophrenia is a new approach to pathophysiological mechanisms in this disorder. The question of whether this deficit is common to various sensory modalities or specific for a particular sensory system is open to inquiry. It may have considerable importance for understanding the nature of schizophrenia.

The work on this article was supported by the Czech Ministry of Education Research Objective Grant MSM 0021620816.

References

1. Alho K, Woods DL, Algazi A. Lesions of frontal cortex diminish the auditory mismatch negativity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:353–362.
2. Aramakis VB, Bandrowski AE, Ashe JH. Activation of muscarinic receptors modulates NMDA receptor-mediated responses in auditory cortex. *Exp Brain Res* 1997;113:484–496.
3. Baddeley A. Working memory. *Science* 1992;255:556–559.
4. Baldeweg T, Klugman A, Gruzeller J, Hirsch SR. Mismatch negativity potentials and cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;69:203–217.
5. Baldeweg T, Klugman A, Gruzeller J, Hirsch SR. Impairment in frontal but not temporal components of mismatch negativity in schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 2002;43:111–122.
6. Bramon E, Croft RJ, McDonald C, Virdi GK, Gruzeller JG, Baldeweg T, Sham PC, Frangou S, Murray RM. Mismatch negativity in schizophrenia: a family study. *Schizophr Res* 2004;67(1):1–10.
7. Brockhaus-Dumke A, Tendolkar I, Pukrop R, Schulte-Lutter F, Klosterkötter J, Ruhrmann S. Impaired mismatch negativity generation in prodromal subjects and patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2005 Mar 1;73(2–3):297–310.
8. Cowan N, Winkler I, Wolfgang T, Näätänen R. Memory prerequisites of mismatch negativity in the auditory event-related potential (ERP). *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1993;52:559–563.
9. Fischer C, Morlet D, Giard M-H. Mismatch negativity and N100 in comatose patients. *Audiol Neurootol* 2000;5:192–197.
10. Fleming K, Goldberg TE, Binks S, Randolph Ch, Gold JM, Weinberger DM. Visuospatial working memory in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1997;41:43–49.
11. Ford JM, Mathalon DH, Kalba S, Marsh L, Pfefferbaum A. N1 and P300 abnormalities in patients with schizophrenia, epilepsy, and epilepsy with schizophrenialike features. *Biol Psychiatry* 2001;49(10):848–60.
12. Goldman-Rakic PS. Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuro-psychiatr Clin Neurosci* 1994;6:348–357.
13. Halgren E, Marikovic K, Chauvel P. Generators of late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;106:156–164.
14. Hari R, Joutsiniemi SL, Sarvas J. Spatial resolution of neuromagnetic records: theoretical calculations in a spherical model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;71:64–72.
15. Holcomb HH, Ritzl EK, Medoff DR, Nevitt J, Gordon B, Tamminga CA. Tone discrimination performance in schizophrenic patients and normal volunteers: impact of stimulus presentation levels and frequency differences. *Psychiatry Res* 1995;57:75–82.
16. Javitt DC, Shelley AM, Silipo G, Lieberman JA. Deficits in Auditory and Visual Context-Dependent Processing in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 97:1131–1137.
17. Javitt DC, Grochowski S, Shelley AM, Ritter W. Impaired mismatch negativity (MMN) generation in schizophrenia as a function of stimulus deviance, probability, and interstimulus interval. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1998;108:143–453.
18. Javitt DC, Strous RD, Grochowski S, Ritter W, Cowan N. Impaired precision, but normal retention, of auditory sensory („echoic”) memory information in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1997;106:315–324.
19. Javitt DC, Steinschneider M, Schroeder CE, Arezzo JC. Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: Implications for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93: 11962–11967.
20. Javitt DC, Doneshka P, Grochowski S, Ritter W. Impaired mismatch negativity generation reflects widespread dysfunction of working memory in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:550–558.
21. Jessen F, Fries T, Kucharski C, Nishimura T, Hoenig K, Maier W, Falkai P, Heun R. Amplitude reduction of the mismatch negativity in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2001;309(3):185–188.
22. Kekoni J, Hämäläinen H, Saarinen M, Gröhn J, Reinikainen K, Lehtokoski A, Näätänen R. Rate effect and mismatch responses in the somatosensory system: ERP recordings in humans. *Biol Psychol* 1997;46:125–142.
23. Kirino E, Inoue R. The relationship of mismatch negativity to quantitative EEG and morphological findings in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 1999;33:445–456.
24. Krauel K, Schott P, Sojka B, Pause BM, Ferstl R. Is there a mismatch negativity analogue in the olfactory event-related potentials? *Psychophysiol* 1999;13:49–55.
25. Kremláček J, Kubová Z, Chlubnová J, Kuba M. Motion-onset VEPs in mismatch negativity paradigm. *Perception* 2001; 30:62.
26. Light GA, Braff DL. Mismatch negativity deficits are associated with poor functioning in schizophrenia patients. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:127–36.
27. Näätänen R. Mismatch Negativity: Clinical research an possible applications. *International Journal of Psychophysiology* 2003;48:179–188.
28. Näätänen R, Escera C. Mismatch Negativity: Clinical and Other Applications. *Audiol Neurootol* 2000;5:105–110.
29. Näätänen R, Winkler I. The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience. *Psychol Bull* 1999;125:826–859.
30. Näätänen R, Gaillard AWK, Mäntysalo S. Early selective-attention effect reinterpreted. *Acta Psychologica* 1978;42:313–329.
31. O'Donnell BF, Hokama H, McCarley RW, Smith RS, Salisbury DF, Mondrow E, Nestor PG, Shenton ME. Auditory ERPs to non-target stimuli in schizophrenia: relationship to probability, task demands, and target ERPs. *Int J Psychophysiol* 1994;17:219–231.
32. Oranje B, van Berckel BNM, Kemre C, van Ree JM, Kahn RS, Verbaten MN. The Effects of a Sub-Anaesthetic Dose of Ketamine on Human Selective Attention. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:293–302.



Visual mismatch negativity among patients with schizophrenia

Aleš Urban^{a,*}, Jan Kremláček^b, Jiří Masopust^a, Jan Libiger^a

^a Department of Psychiatry, Faculty of Medicine in Hradec Králové, Charles University in Prague and Faculty Hospital Hradec Králové, Czech Republic

^b Institute of Pathological Physiology, Faculty of Medicine in Hradec Králové, Charles University in Prague, Czech Republic

Received 27 October 2007; received in revised form 12 March 2008; accepted 18 March 2008

Available online 8 May 2008

Abstract

Event related potentials (ERPs) provide an insight into sensory and cognitive processes in health and disease. Studies of an ERP negative amplitude deflection elicited by a change in a series of auditory stimuli is known as mismatch negativity (MMN). The generation of MMN is impaired in schizophrenia. Its deficit is associated with lower everyday functioning and may be also interpreted as the marker of progression in schizophrenia.

MMN elicited by visual stimuli (vMMN) was described by several research teams, but it has not been investigated in schizophrenia as yet. Using a motion-direction paradigm, we elicited visual MMN in 24 patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. The vMMN was computed as differences in areas under curve of visual ERPs to standard and deviant motion-direction stimuli recorded from midline derivations at the interval of 100–200 ms. They were compared between groups of patients with schizophrenia and healthy controls. The significantly smaller vMMN indicated an impaired generation of mismatch negativity in patients with schizophrenia. In secondary analyses there was an association of vMMN impairment among patients with higher dose of medication, lower level of functioning and the presence of deficit syndrome. This impairment appears analogous to the impairment of MMN in the auditory domain and is probably related to early visual information processing. Its relationship to cognitive functioning of patients with schizophrenia deserves further attention.

© 2008 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Schizophrenia; Event related potentials; Mismatch negativity; Visual mismatch negativity; Information processing

1. Introduction

Schizophrenia is associated with a disorder of information processing (Callaway and Naghdi, 1982) manifested by cognitive dysfunction (Sharma and Antonova,

2003). Cognitive dysfunction has been studied by neuropsychological (Albus et al., 2006; Bilder et al., 2000; Caspi et al., 2003), psychophysiological and also by electrophysiological means (Brafk and Light, 2004). Event related potentials (ERPs) are brain's electrophysiological responses to sensory stimuli and they may serve for the investigation of attentional and preattentive sensory and cognitive processes.

Over the preceding decade, one important focus of electrophysiological research in schizophrenia became "mismatch negativity" (MMN). Mismatch negativity is a negative deflection in event related potentials (ERP) to

* Corresponding author. Department and Clinic of Psychiatry, Faculty Hospital Hradec Králové, 500 05 Hradec Králové, Czech Republic. Tel.: +420 606 626 691; fax: +420 326 904 654.

E-mail addresses: a.urban@centrum.cz (A. Urban), jan.kremlacek@lfhk.cuni.cz (J. Kremláček), masopustj@lfhk.cuni.cz (J. Masopust), libigerj@lfhk.cuni.cz (J. Libiger).

infrequent non-standard (deviant) stimuli that differ from preceding standard stimulation. This early ERP component was first described in the auditory modality (Näätänen et al., 1978). It is thought to reflect automatic detection of change in the early stage of auditory processing (Näätänen and Winkler, 1999). Investigation of MMN is non-invasive, inexpensive, and can be done quickly (Näätänen, 2003). Its reproducibility is comparable with that of neuropsychological testing (Light and Braff, 2005).

Insufficient formation of MMN in patients with schizophrenia has been first described in early nineties (Shelley et al., 1991). More than sixty studies have been published on the relationship between MMN and schizophrenia since then. Most studies found that patients with schizophrenia, irrespective of medication status, had lower MMN amplitudes than healthy controls (Umbricht and Krijes, 2005). MMN has been linked to echoic memory (working memory for sounds) and NMDA neurotransmission (Javitt et al., 1996; Umbricht et al., 2000). The auditory MMN reduction in patients with schizophrenia is associated with global functional impairment (Light and Braff, 2005). Reduction of MMN in chronic schizophrenic patients is associated with the reduction of gray matter volume in Heschl's gyrus of the temporal lobe (Salisbury et al., 2007). Because the first episode patients with schizophrenia appear to have no detectable impairment of MMN (Salisbury et al., 2002), the deficient auditory MMN has been also interpreted as a marker of a progression in schizophrenia.

Most studies of MMN done so far were related to auditory stimuli. There were reports of an analogy to auditory MMN in somatosensory (Kekoni et al., 1997), visual (Tales et al., 1999; Kremláček et al., 2001; Czigler et al., 2007), and olfactory modalities (Krauel et al., 1999).

Although the presence and significance of MMN in the visual modality (vMMN) has been a matter of some

Table 2
Distribution of antipsychotic treatment

	Antipsychotic	No. of patients
Second generation antipsychotics (SGA)	Olanzapine	10
	Clozapine	5
	Risperidone	2
	Others*	4
First generation antipsychotics (FGAs)	Haloperidol	2
	Others**	3
SGA and FGA combinations***		4

*Ziprasidone, quetiapine, aripiprazole and amisulpiride.

**Flupentixol, fluphenazin enathate, pimozide.

***All combinations were SGA and FGA combinations.

controversy, there are a number of studies that support the possibility of memory-based automatic detection of deviance in the visual system (Pazo-Alvarez et al., 2003).

Recently, a study was published on the vMMN impairment in Alzheimer's Disease (Tales and Butler, 2006). To our knowledge, there is no report on the vMMN among patients with schizophrenia as yet. The objective of our study is to test the presence of the impaired generation of mismatch negativity after visual motion stimuli among patients with schizophrenia and schizophrenia related psychosis. We report on vMMN data in a group of patients treated for schizophrenia in a cross sectional study with matched control subjects.

2. Methods

2.1. Participants

We report data on 24 patients with the diagnosis of schizophrenia and schizoaffective disorder who consented to participate. Screening and recruitment took place at the units of a University affiliated Psychiatric Clinic. The clinical and diagnostic assessment was performed by experienced psychiatrists in accordance with Diagnostic Criteria for Research, Classification of Mental and Behavioral Disorders (ICD-10, 1993).

ERP recordings were performed at the Electrophysiological Laboratory of the Department of Pathophysiology of the Charles University Faculty of Medicine.

The patients with the presence or history of vision disorders, neurological disorders and comorbid psychiatric disorders were excluded. The age and sex matched controls for each patient were recruited from students and staff of the University School of Medicine. There were 19 males and 5 females among the patients. Demographic and clinical data of the patients are in

Table 1
Demographic and clinical data of patients (N=24)

	Mean	SD	Median	Range
Age (years)	27.9	9.25	26	19–61
Duration of schizophrenia (years)	7.1	10.04	1.0	1–44
Number of hospitalisations	3.4	1.75	4.0	1–6
Antipsychotic dose (N=23) (mg/day in chlorpromazine equivalents)	366	257	400	100–1100

Table 1. The patients were diagnosed as schizophrenia paranoid type in 13 subjects, other types of schizophrenia in 6 patients, schizoaffective psychosis in 4 participants. The single patient with schizophreniform disorder was later rediagnosed as schizophrenia. All patients except for one were on antipsychotic medication at the time of the electrophysiological measurements. The antipsychotics used for their treatment are in Table 2. The mean dose in chlorpromazine equivalents was 350 mg/day (range 0–1100, SD=262 mg/day).

All subjects with schizophrenia were assessed by Global Assessment of Functioning (GAF) (DSM-IV, 2000) and Schedule for the Deficit Syndrome (SDS) (Kirkpatrick et al., 1989) by a trained psychiatrist.

All procedures had been explained to patients as well as to control subjects and they all signed Informed Consent. The study was approved by the Ethics Committee of the Charles University Faculty of Medicine in Hradec Králové.

2.2. Procedures

2.2.1. Stimuli

The test paradigm was specifically designed to elicit the visual MMN and was based on a similar study by Tales et al. (1999). It involved presenting a standard stimulus 88% of the time and a random deviant stimulus 6% of the time. In order to prevent the subjects from paying attention to deviant stimuli, they were asked to respond to a random target stimulus that was presented

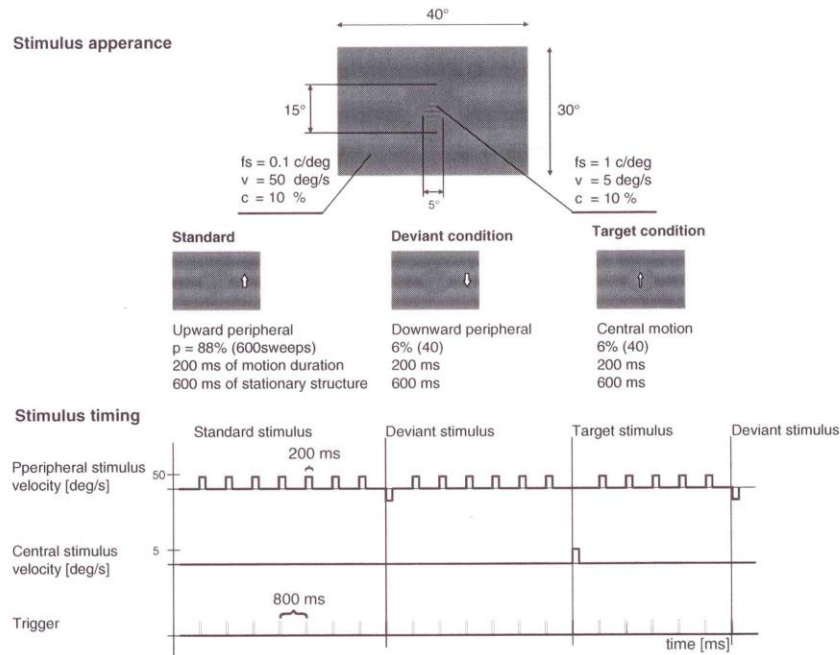


Fig. 1. The figure presents the design and properties of stimuli. The screen with stimuli is in the upper part of the figure. The white arrows in the middle part of the figure demonstrate the direction of the motions in particular stimuli and their order. E.g. the standard condition consisted of the motion of a peripheral stimulus (horizontal grating outside the central 15° of the visual field) moving upwards with a velocity of 50°/s for 200 ms. The pattern remained stationary for a period of 600 ms between stimuli. The other stimuli are displayed in the similar fashion. The stimulus timing diagrams are in the lower part of the figure and show the sequence of events during the recording procedure. The used abbreviations: velocity — v ; spatial frequency — sf ; luminancy contrast (Michelson) — c ; probability of stimulus occurrence — p .

in the central visual field 6% of the time. The subjects had to press a handheld button whenever the target stimulus appeared.

The stimuli consisted of two low contrast (10%) horizontal sinusoidal gratings: one with a spatial frequency (0.1 c/°) outside the central 15° of the field, and a second one with a spatial frequency (1 c/°) inside the central 5° . The standard and deviant stimuli were presented as fast motion ($50^\circ/\text{s}$) in the peripheral visual field. The standard stimulus consisted of 200 ms of upward motion, the deviant stimulus was the downward motion of the same duration. The inter-stimulus interval was 600 ms of stationary pattern (the stimulus onset asynchrony was 800 ms). Fig. 1 presents the spatial and temporal parameters of the stimuli. The stimuli were exposed on a 21 in. computer monitor Iiyama with a frame rate of 70 frames per second. The monitor was driven by the program developed in the laboratory (Kremláček et al., 1999). The screen subtended a

visual field of $42^\circ \times 30^\circ$ at a 0.5 m viewing distance. The mean stimulus luminance was 17 cd/m^2 .

2.2.2. ERP measurements

The ERP acquisition was performed in a darkened, sound attenuated, electromagnetically shielded room with a background luminance of 1 cd/m^2 . The subjects sat in a comfortable reclining chair with a head support. They were instructed to fix the centre of the stimulus field. Correct fixation was checked via a CCD camera. Responses were recorded from six unipolar electrode derivations used in the laboratory (Kremláček et al., 2006). The active electrodes were positioned at Fz, Cz, Pz, Oz and at two lateral temporo-occipital locations placed 5 cm to the right and to the left of Oz (OR and OL, respectively). The right earlobe (A2) served as the reference. The signal amplifier (Contact Precision Instruments—PSYLAB, System 5) had a bandwidth of 0.3–

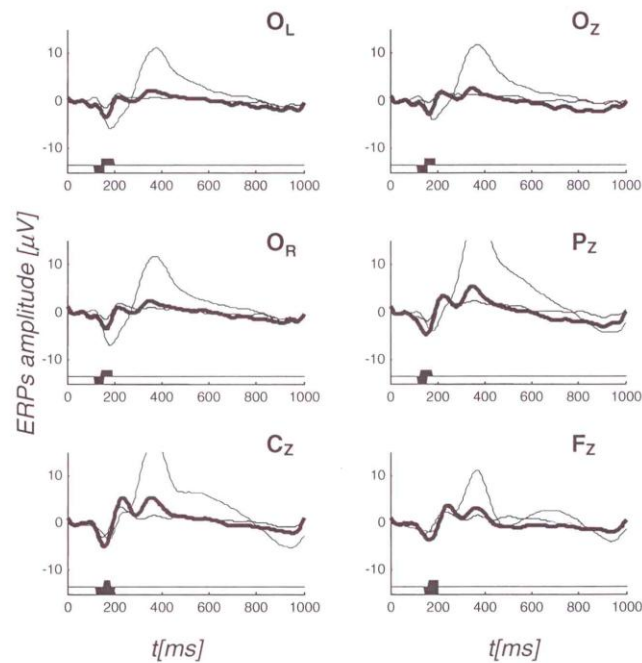


Fig. 2. The grand averages of ERPs to the target stimuli (dashed line), deviant stimuli (solid thick curve) and standard stimuli (solid thin curve). The grand averages represent mean response from 24 control subjects. The derivation of recorded responses is indicated in the right corner of each appropriate plot. The significant differences between ERPs to standard and deviant stimuli are displayed as the black area at the bottom part of each plot. The vMMN was statistically significant in all derivations.

100 Hz. The responses were sampled at a rate of 500 Hz and selectively averaged off-line. Each subject underwent four recording sessions each consisting of 170 stimulus presentations; 150 standard, 10 deviant and 10 target. Ten responses from each of the three stimuli were recorded. The pseudorandom selection of ten standard responses was determined in advance and was maintained for all sessions. For each stimulus condition 40 single ERP sweeps were averaged. The DC level was specified as the mean value of the first 15 samples (30 ms) of each sweep and the DC component was removed before averaging. The averaged signal was digitally filtered by a low pass filter with a cut-off frequency 30 Hz.

2.3. Analyses

Statistical analysis of the recordings was based on the difference between the ERPs elicited by standard and deviant stimuli. This difference represents visual MMN

that has been described at different intervals in various studies (for review see Pazo-Alvarez et al., 2003). It appears to vary with the methodology: We inspected visually grand averages of vMMN in controls and subjects with schizophrenia and found the interval of maximal inter-group difference at 100–200 ms, which is analogous to the auditory MMN interval. Area under curve (AUC), computed as integral of the vMMN, approached to zero for similar ERP responses to standard and deviant stimuli and had negative values for more negative ERP to deviant stimuli. The AUC differences between the group of patients and healthy controls were assessed by *T*-test for paired measures. For the exploratory secondary analyses Pearson's correlations were used. Also, subgroups of patients were generated by median split of variables "duration of schizophrenia", "GAF score" and "mean dose of antipsychotics" and by division according to absence (SDS score=0) or presence (SDS score>0) of the deficit syndrome. *T*-tests of differences

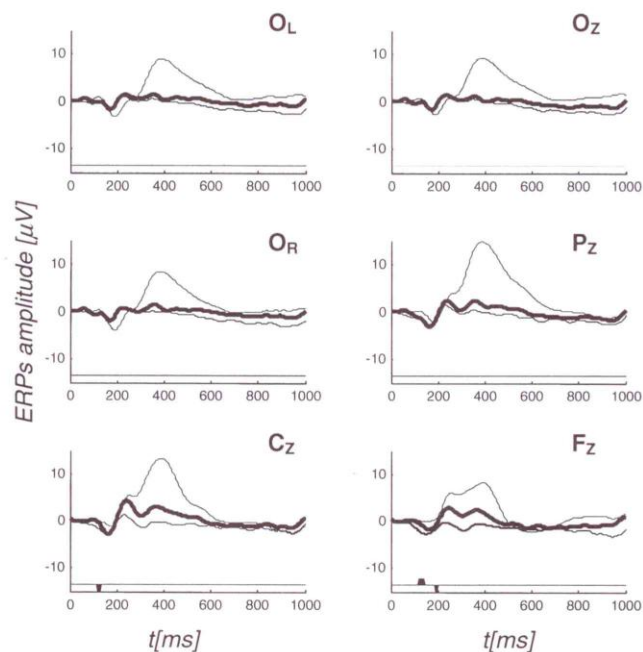


Fig. 3. The grand averages of ERPs to the target stimuli (dotted curve), deviant stimuli (solid thick curve) and standard stimuli (solid thin curve). The grand averages represent mean response from 24 patients. For description of the figure layout see the legend of Fig. 2. As opposed to the control group, in group of patients the vMMN appears only in the frontal derivation.

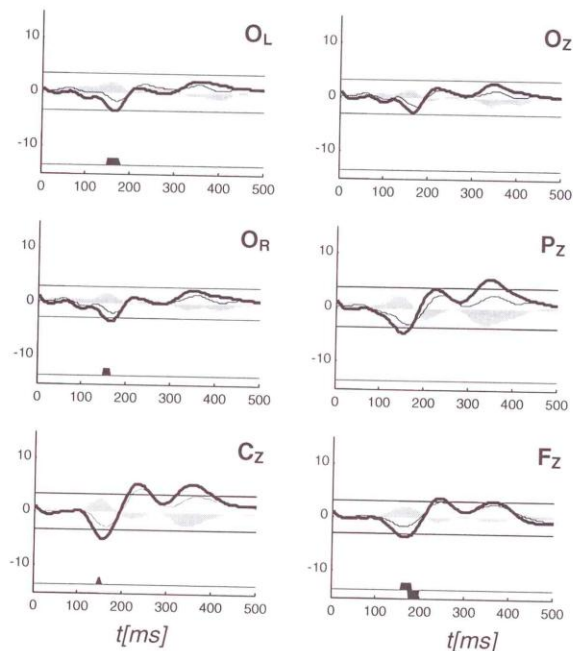


Fig. 4. Comparison of grand averages of ERPs to the deviant stimuli in the group of control subjects (solid thick curve) and the group of patients (solid thin curve). The gray filling marks the difference between responses of controls and patients. The difference was computed by subtracting the area under curve (AUC) after standard stimuli from the AUC after deviant stimuli.

between vMMN values of patients and matched controls in those subgroups were performed.

3. Results

3.1. Differences in responses to deviant motion-direction stimuli in patients and controls

In all subjects with schizophrenia and controls the artefact-free ERPs to motion-direction stimuli were recorded.

The grand averages of event related potentials for different stimuli at all the recording sites in the group of controls are provided in Fig. 2. The corresponding recordings the group of patients are in Fig. 3. The comparison of ERP grand averages to the deviant stimuli between the groups of patients and controls is in Fig. 4.

AUC differences between average responses to deviant and standard stimuli at the 100–200 ms interval

are summed up in Table 3 for both groups. They stand for the measure of visual MMN, in analogy to a similar phenomenon in auditory modality.

The positive or higher values of differences in the group of patients correspond with the expectation of smaller negative deflection to deviant stimuli (vMMN)

Table 3
The visual mismatch negativity in patients and controls

Interval	Derivation	AUC ($\mu\text{V}^*/\text{ms}$) = [AUC deviant stimuli] – [AUC standard stimuli]				<i>p</i>
		Patients (N=24)		Controls (N=24)		
		Mean	SD	Mean	SD	
100–200 ms	Oz	0.72	51.65	–33.85	59.86	0.048
	Or	–0.64	48.29	–33.07	61.64	0.049
	Pz	–3.27	56.20	–44.97	57.52	0.025
	Cz	16.86	70.26	–23.56	67.02	0.061
	Fz	30.69	65.14	–24.21	62.28	0.011

deficit) in comparison to control volunteers. The group differences between visual MMN of patients and controls were significant in all the occipital, parietal and frontal midline derivations. The difference failed significance at CZ derivation.

3.2. The associations of vMMN impairment in schizophrenia with other variables

The correlational matrix did not reveal any significant correlations of vMMN with age and the total GAF score.

There were significant Pearson's correlations in CZ and FZ derivations with the daily dose (in mg of chlorpromazine equivalents) of antipsychotics ($r=0.54$; $p=0.006$ in both leads).

There was also a significant correlation with severity coding of deficit syndrome in SDS and vMMN value in FZ ($r=0.55$; $p=0.004$).

3.3. The vMMN impairment in subgroups of patients generated by the median split of clinically relevant variables

3.3.1. Duration of schizophrenia

The significant difference in vMMN between controls and patients with the duration of schizophrenia 3 years and longer was present in midline FZ ($t=2.64$, $p=0.001$) derivation. There were no significant differences in vMMN between controls and patients with the duration of schizophrenia shorter than 3 years.

3.3.2. Total score of global assessment of functioning

There were no significant differences in vMMN amplitude between controls and patients among patients with the GAF score higher than the median, i.e. 74. The differences were retained only in patients with lower level of functioning as indicated by GAF score in the lower half of the range. The differences in patients with low GAF score patients were significant in Ol ($t=2.32$, $p=0.040$), PZ ($t=3.19$, $p=0.008$), CZ ($t=2.33$, $p=0.039$) and FZ ($t=3.05$, $p=0.010$) derivations.

3.3.3. Daily dose of antipsychotics

The significant differences in vMMN between controls and patients were present in midline PZ ($t=2.54$, $p=0.03$), CZ ($t=2.18$, $p=0.04$) and FZ ($t=2.08$, $p=0.04$) derivations in the subgroup of patients with the daily dose of antipsychotic above the median of 375 mg of chlorpromazine equivalent. The subgroup with the daily antipsychotic dose below the median

retained the significant difference in vMMN only in Fz derivation ($t=2.27$, $p=0.044$).

3.3.4. Presence of the deficit syndrome

In this post hoc analysis, the patients were grouped according to the presence or absence of deficit syndrome in schizophrenia as indicated by the SDS scale. The group of patients ($N=11$) with the present deficit syndrome had significantly different vMMN response in comparison to controls in PZ ($t=3.03$, $p=0.012$), CZ ($t=2.24$, $p=0.048$) and FZ ($t=4.17$, $p=0.001$) derivations. There were no significant differences in vMMN response among patients with the absent deficit syndrome ($N=13$).

4. Discussion

We detected significant deficit in the generation of negative amplitude deflection in visual ERPs induced by deviant stimulus among patients with schizophrenia in comparison to healthy controls. It was consistently detected in the latency range of approximately 100–200 ms since the deviant stimulus. The peak amplitude change was in the midline frontal derivation. To our knowledge, this is the first report of an impairment of the vMMN in patients with schizophrenia.

The existence of an analogous ERP phenomenon in the visual domain was disputed. However, a comprehensive review of studies concludes that there are viable candidates for the role of visual counterpart to MMN (Pazo-Alvarez et al., 2003), if the paradigm allows for the control of visual attention. Our data appear to confirm an analogy in the impairment of automatic sensory information processing among patients with schizophrenia in the auditory and visual domain.

The characteristics of our experimental population approximately correspond with the average characteristics of other MMN studies in the auditory domain. Our results are in agreement with the descriptions of MMN presence in the later stage of schizophrenia. MMN may be considered as a state marker that corresponds to a neurodegenerative period in the course of the disorder. Our post hoc pairwise comparisons of means in median split subgroups suggest that the significant differences between patients and controls are in patients with primary deficit syndrome and lower GAF scores who are also treated with higher dose of antipsychotic drugs and tend to have a longer duration of the illness.

There are some limitations to our results. In order to argue for a preattentive and automatic sensory information process in vMMN, it is crucial to control for conscious attention in the test paradigm. We believe that

this has been adequately resolved by employing the target stimulus requiring response and attention in the course of the standard-deviant stimuli paradigm (Kremláček et al., 2001). However, the necessity to fixate attention during recording session on the attention binding target task limits the admission of patients to subjects capable of collaboration.

Another limitation is the fact that all except one patient were receiving psychotropic medication during the test. Most patients were on second generation antipsychotics, including clozapine. Although it has been known that D2 or 5 HT2 antagonists do not influence the size of MMN in the auditory domain (Umbricht et al., 1998; Chen et al., 1999) and medication did not influence the group results in a MMN study (Catts et al., 1995), it remains to be established whether this is true also in visual MMN. The median split of chlorpromazine equivalents in our study resulted in groups with different degree of vMMN impairment. Because this is true also about the duration of hospitalization and deficit/non-deficit division of the experimental group, we believe that the difference is due more to the clinical state of patients rather than their dose of antipsychotics.

MMN is the part of an ERP that is manifested in the border area between the early sensory component of ERPs and the cognitive component, that is context sensitive and reflects attentional and memory processes. Auditory MMN belongs to cognition related phenomena, however the significance of analogous visual phenomena is uncertain. The analogy with the auditory ERP requires an attempt at explanation.

MMN in the auditory domain has been hypothesised to be related to working memory and NMDA neurotransmission. The preattentive automatic detection of change requires the comparison of neuronal memory representations with the incoming stimuli. It may be thought of as a working memory component that serves the purpose of automatic cognitive pre-filtering of sensory information before it hits the conscious attention. This is compatible with the concept of auditory MMN as an index of NMDA related echoic memory encoding mechanism related to NMDA receptor functioning (Javitt et al., 1995, 1996). The association of MMN with working memory is consistent with a study in which auditory memory trace in healthy volunteers and MMN lasted similar periods of time and had similar sensitivity to masking with different stimuli (Winkler and Näätänen, 1992).

Patients with schizophrenia have also a deficit in the generation of the early negative peak of evoked potential preceding MMN — the N1 waveform (Ford et al., 2001). This finding supports the hypothesis that schizophrenia is characterized by a disturbance of sensory

information processing at very early stages. The deficits in visual processing of schizophrenia patients may result from dysfunction of the magnocellular visual pathway (Butler et al., 2005). It provides for a quick, orientation in visual cues and provides elementary filtering of stimuli for later cognitive processing at the level of brain sensory pathways. The magnocellular system operates normally in a non-linear amplification mode mediated by NMDA glutamatergic receptors (Butler et al., 2005). The pattern of event related potential reduction observed in schizophrenia is consistent with patterns of visual dysfunction typically observed following infusion of *N*-methyl-D-aspartate antagonists into lateral geniculate nucleus or primary visual cortex. Thus deficits in magnocellular processing might be indicative of *N*-methyl-D-aspartate receptor dysfunction, consistent with recent neurochemical theories of schizophrenia.

The results of our vMMN study suggest that there is a deficit in generation of mismatch negativity induced by deviant visual motion stimuli among patients with schizophrenia. The smaller MMN may reflect a deficit in preattentive processing of sensory information during the early component of visual event related potentials. The origin and stability of the visual MMN deficit and its relationship to cognitive functions require further study.

Role of funding source

The funding sources from the research funding project MSM0021620816, Pathophysiology of Neuropsychiatric Disorders and Their Clinical Application and from grant GA UK 24207/2007 C-7242 were used for covering of costs related with electrophysiological examination, psychiatric examination, statistical analyses and reward for contributing authors.

Contributors

Aleš Urban, Jan Kremláček and Jan Libiger had conceived and designed the study and wrote the manuscript. Jan Kremláček was responsible for recording and processing of electrophysiological data and for the statistical analysis. Jiří Masopust evaluated the patients and provided clinical data.

Conflict of interest

There is no conflict of interest of contributing authors.

Acknowledgement

This publication was supported from the research funding project MSM0021620816, Pathophysiology of Neuropsychiatric Disorders and Their Clinical Application and by grant GA UK 24207/2007 C-7242.

References

- Albus, M., Hubmann, W., Mohr, F., Hecht, S., Hinterberger-Weber, P., Seitz, N.N., Kuchenhoff, H., 2006. Neurocognitive functioning in

- patients with first-episode schizophrenia: results of a prospective 5-year follow-up study. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 256, 442–451.
- American Psychiatric Association Task Force on DSM-IV, 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR*, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Bilder, R.M., Goldman, R.S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J.A., Pappadopulos, E., Willson, D.F., Alvir, J.M., Woerner, M.G., Geisler, S., Kane, J.M., Lieberman, J.A., 2000. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am. J. Psychiatry* 157, 549–559.
- Braff, D.L., Light, G.A., 2004. Preattentive and attentional cognitive deficits as targets for treating schizophrenia. *Psychopharmacology* 174, 75–85.
- Butler, P.D., Zemon, V., Schechter, I., Saperstein, A.M., Hoptman, M.J., Lim, K.O., Revheim, N., Silipo, G., Javitt, D.C., 2005. Early-stage visual processing and cortical amplification deficits in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 495–504.
- Callaway, E., Naghdi, S., 1982. An information processing model for schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 39, 339–347.
- Caspi, A., Reichenberg, A., Weiser, M., Rabinowitz, J., Kaplan, Z., Knobler, H., Davidson-Sagi, N., Davidson, M., 2003. Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode. *Schizophr. Res.* 65, 87–94.
- Catts, S.V., Shelley, A.M., Ward, P.B., Libert, B., McConaghy, N., Andrews, S., Michie, P.T., 1995. Brain potential evidence for an auditory sensory memory deficit in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 152, 213–219.
- Chen, Y., Palafox, G.P., Nakayama, K., Levy, D.L., Matthisse, S., Holzman, P.S., 1999. Motion perception in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 149–154.
- Czigler, I., Weisz, J., Winkler, I., 2007. Backward masking and visual mismatch negativity: electrophysiological evidence for memory-based detection of deviant stimuli. *Psychophysiology* 44, 610–619.
- Ford, J.M., Mathalon, D.H., Kalba, S., Marsh, L., Pfefferbaum, A., 2001. N1 and P300 abnormalities in patients with schizophrenia, epilepsy, and epilepsy with schizophrenialike features. *Biol. Psychiatry* 49, 848–860.
- ICD-10, 1993. *Classification of Mental and Behavioral Disorders, Diagnostic Criteria for Research*. World Health Organization, Geneva.
- Javitt, D.C., Doneshka, P., Grochowski, S., Ritter, W., 1995. Impaired mismatch negativity generation reflects widespread dysfunction of working memory in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 52, 550–558.
- Javitt, D.C., Steinschneider, M., Schroeder, C.E., Arezzo, J.C., 1996. Role of cortical *N*-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: Implications for schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 11962–11967.
- Kekoni, J., Hämäläinen, H., Saarinen, M., Gröhn, J., Reimikainen, K., Lehtokoski, A., Näätänen, R., 1997. Rate effect and mismatch responses in the somatosensory system: ERP recordings in humans. *Biol. Psychol.* 46, 125–142.
- Kirkpatrick, B., Buchanan, R.W., McKenney, P.D., Alphas, L.D., Carpenter Jr., W.T., 1989. The Schedule for the deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 30, 119–123.
- Krauel, K., Schott, P., Sojka, B., Pause, B.M., Ferstl, R., 1999. Is there a mismatch negativity analogue in the olfactory event-related potentials? *Psychophysiology* 13, 49–55.
- Kremláček, J., Kuba, M., Kubová, Z., Vit, F., 1999. Simple and powerful visual stimulus generator. *Comput. Methods Programs Biomed.* 58, 175–180.
- Kremláček, J., Kubová, Z., Chlubnová, J., Kuba, M., 2001. Motion-onset VEPs in mismatch negativity paradigm. *Perception* 30, 62.
- Kremláček, J., Kuba, M., Kubová, Z., Langrová, J., 2006. Visual mismatch negativity elicited by magnocellular system activation. *Vis. Res.* 46, 485–490.
- Light, G.A., Braff, D.L., 2005. Mismatch negativity deficits are associated with poor functioning in schizophrenia patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 127–136.
- Näätänen, R., 2003. Mismatch negativity: clinical research and possible applications. *Int. J. Psychophysiol.* 48, 179–188.
- Näätänen, R., Winkler, I., 1999. The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience. *Psychol. Bull.* 125, 826–859.
- Näätänen, R., Gaillard, A.W.K., Mäntysalo, S., 1978. Early selective-attention effect reinterpreted. *Acta Psychol.* 42, 313–329.
- Pazo-Alvarez, P., Cadaveira, F., Amenedo, E., 2003. MMN in the visual modality: a review. *Biol. Psychol.* 63, 199–236.
- Salisbury, D.F., Shenton, M.E., Griggs, C.B., Bonner-Jackson, A., McCarley, R.W., 2002. Mismatch negativity in chronic schizophrenia and first-episode schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 686–694.
- Salisbury, D.F., Kuroki, N., Kasai, K., Shenton, M.E., McCarley, R.W., 2007. Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 521–529.
- Sharma, T., Antonova, L., 2003. Cognitive function in schizophrenia. Deficits, functional consequences, and future treatment. *Psychiatr. Clin. North Am.* 26, 25–40.
- Shelley, A.M., Ward, P.B., Catts, S.V., Michie, P.T., Andrews, S., McConaghy, N., 1991. Mismatch negativity: an index of a preattentive processing deficit in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 30, 1059–1062.
- Tales, A., Butler, S., 2006. Visual mismatch negativity highlights abnormal preattentive processing in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 17, 887–890.
- Tales, A., Newton, P., Troscianko, T., Butler, S., 1999. Mismatch negativity in the visual modality. *Neuroreport* 10, 3363–3367.
- Umbricht, D., Krijes, S., 2005. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* 76, 1–23.
- Umbricht, D., Javitt, D., Novak, G., Bates, J., Pollack, S., Lieberman, J., Kane, J., 1998. Effects of Clozapine treatment on auditory event-related potentials in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 44, 716–725.
- Umbricht, D., Vollenweider, F.X., Schmid, L., Koller, R., 2000. NMDA and 5-HT_{2A} receptor dysfunction in working memory deficits in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 47, 53S.
- Winkler, I., Näätänen, R., 1992. Event-related potentials in auditory backwards recognition masking: a new way to study the neurophysiological basis of sensory memory in humans. *Neurosci. Lett.* 140, 239–242.