

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

Zraková mismatch negativita u pacientů se schizofrenií

Aleš Urban

**Autoreferát dizertační práce
Doktorský studijní program: Psychiatrie**

**Hradec Králové
2009**

Dizertační práce byla vypracována v rámci kombinované formy doktorského studijního programu psychiatrie na Psychiatrické klinice Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice Hradec Králové.

Student: MUDr. Ing. Aleš Urban
Psychiatrická ordinace
Terronská 19/580, 160 00 Praha 6

Školitel: prof. MUDr Jan Libiger, CSc
Psychiatrická klinika a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, 500 05

Školitel specialista: doc. Ing. Jan Kremláček, PhD.
Ústav patologické fyziologie Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze
Šimkova 870, Hradec Králové 500 05

Oponenti:

1) Prof. MUDr. Milan Brázdil, PhD.

1. Neurologická klinika Fakultní nemocnice U sv. Anny, Lékařská Fakulta Masarykovy Univerzity v Brně
Pekařská 53, Brno, 656 91

2) Doc. MUDr. Radovan Přikryl, PhD.

Psychiatrická klinika Fakultní nemocnice Brno, Lékařská Fakulta Masarykovy Univerzity v Brně
Jihlavská 20, 625 00 Brno

Tato práce vznikla za podpory Výzkumného záměru MSM0021620816 Patofyziologie neuropsychiatrických onemocnění a její klinické aplikace a grantu GA UK 24207/2007 C-7242.

Stanovisko k dizertaci vypracoval školitel prof. MUDr Jan Libiger CSc. S dizertační prací je možno se seznámit na děkanátě Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Prof. MUDr Jan Libiger, CSc.

Předseda komise pro obhajoby dizertačních prací v doktorském studijním programu oboru psychiatrie

Obsah

1. Seznam použitých zkratek

2. Souhrn

3. Summary

4. Úvod do problematiky

5. Mismatch negativita ve zrakové oblasti

5.1. Cíle práce

5.2. Metodika

5.2.1. Účastníci

5.2.2. Metody

5.2.2.1. Stimulace

5.2.2.2. Měření evokovaných potenciálů

5.2.3. Analýza

5.3. Výsledky

5.3.1. Rozdíly mezi pacienty a zdravými kontrolami

5.3.2. Vztah zrakové mismatch negativity a dalších proměnných

5.3.2.1. Délka trvání onemocnění

5.3.2.2. Sociální fungování

5.3.2.3. Denní dávky antipsychotika

5.3.2.4. Přítomnost deficitního syndromu

5.3.2.5. Zraková mismatch negativita a psychopatologie

5.3.2.6. Intraindividuální variabilita zrakové mismatch negativity

6. Diskuze

7. Závěry

8. Literatura

9. Seznam publikací autora

1. Seznam použitých zkratk

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 (negativita z nesouladu) 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 byl 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.

3. 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 assumed 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.

4. Úvod do problematiky

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 zpracování 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).

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 je MMN časově lokalizována na hranici senzoričké a kognitivní komponenty evokovaného potenciálu. Představuje vyšší proces zpracování informace než primární senzoričskou detekci na kortikální úrovni (Javitt et al., 1995).

MMN je podrobně prostudována na auditivních podnětech. Zda existuje její analogie ve všech ostatních smyslových modalitách nebylo jednoznačně prokázáno. Podle studií v somatosenzoričké (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).

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. Ojedinelé práce signifikantní deficit v generování MMN u této skupiny pacientů nenalezly (např. O'Donnell et al., 1994). Tyto nálezy předpokládají neurofyziologickou 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.

Podpurným 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 nepřímě 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 nález nepotvrdila (Bramon et al., 2004), Brockhaus-Dumkeová našla 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 neurotransmisi 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 klozapinem 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 senzoriálního 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).

Zkoumání deficitu v genu MMN u pacientů se schizofrenií umožňuje přístup k patofyziologickým mechanismům neuropsychologických charakteristik důležitých u tohoto onemocnění. Nevíme zatím zda je tento nálezný společný pro všechny smyslové modalitě 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

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.

5.1. 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 magnoocelulárním 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 náleží považují za důsledek narušení časné fáze zpracování zrakové informace při vnímání pohybu, jejímž podkladem je dysfunkce magnoocelulárního systému.

5.2. Metodika

5.2.1. 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 přepočet 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.

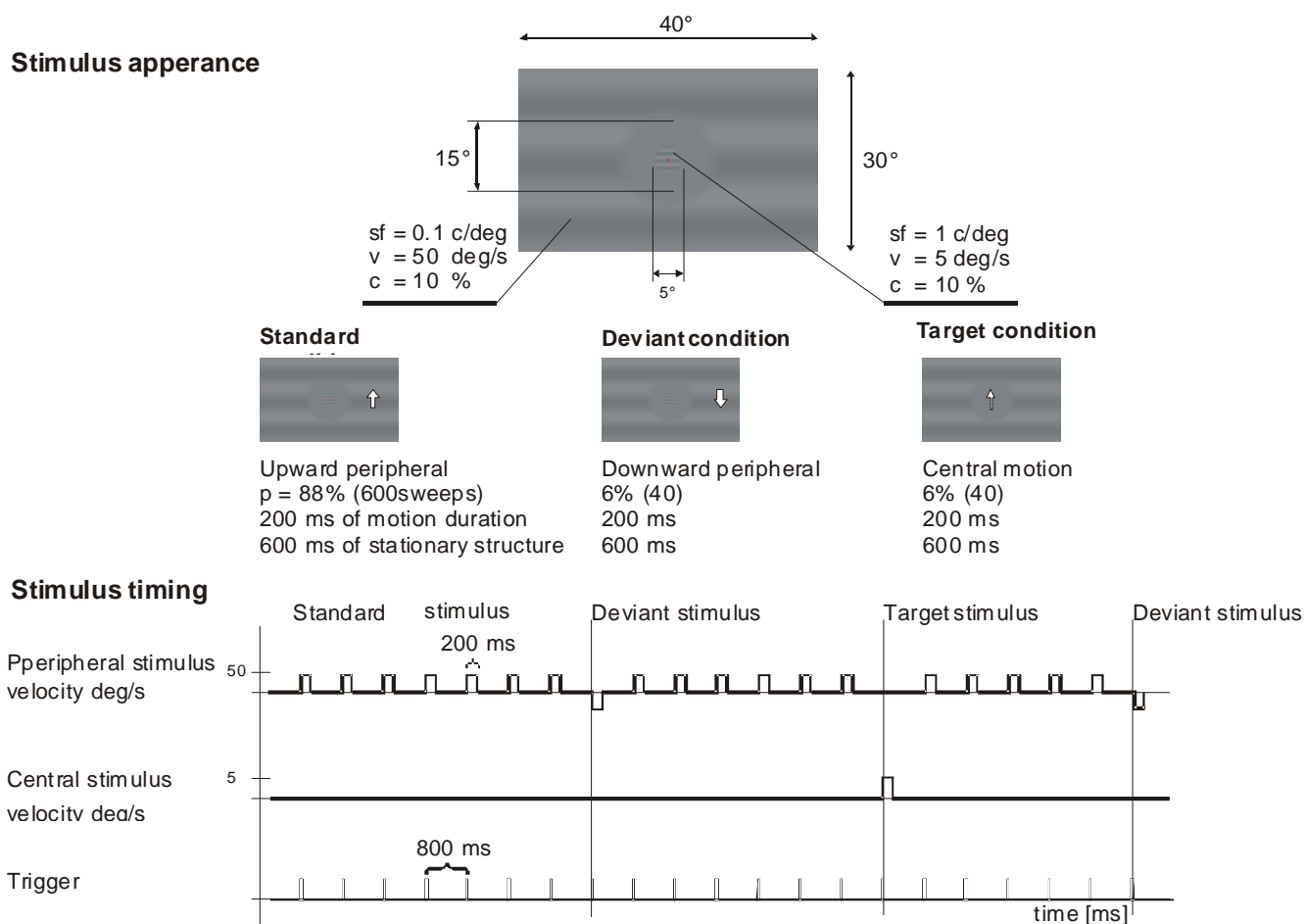
5.2.2. Metody

5.2.2.1. Stimuly

Testovací paradigma bylo specificky vytvořeno pro vyvolání zrakové mismatch negativity a bylo založeno na podobné studii, kterou provedli autoři 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 1 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 $42^\circ \times 30^\circ$ a pozorovací vzdáleností 0.5 m. Průměrný jas stimulace byl 17 cd/m².

Obrázek 1



Obr. 1: 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 odpovědí. 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 .

5.2.2.2. 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.

5.2.3. Analýza

Statistická analýza byla provedena na základě porovnání rozdílů mezi ERP vyvolanými standardními a deviantními stimuly. Tento rozdíl reprezentuje zrakovou mismatch negativitu (vMMN). V různých studiích je popisován v rozlišných časových intervalech (pro přehled viz Pazo-Alvarez, 2003). Objevuje se v závislosti na použité metodice. 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.

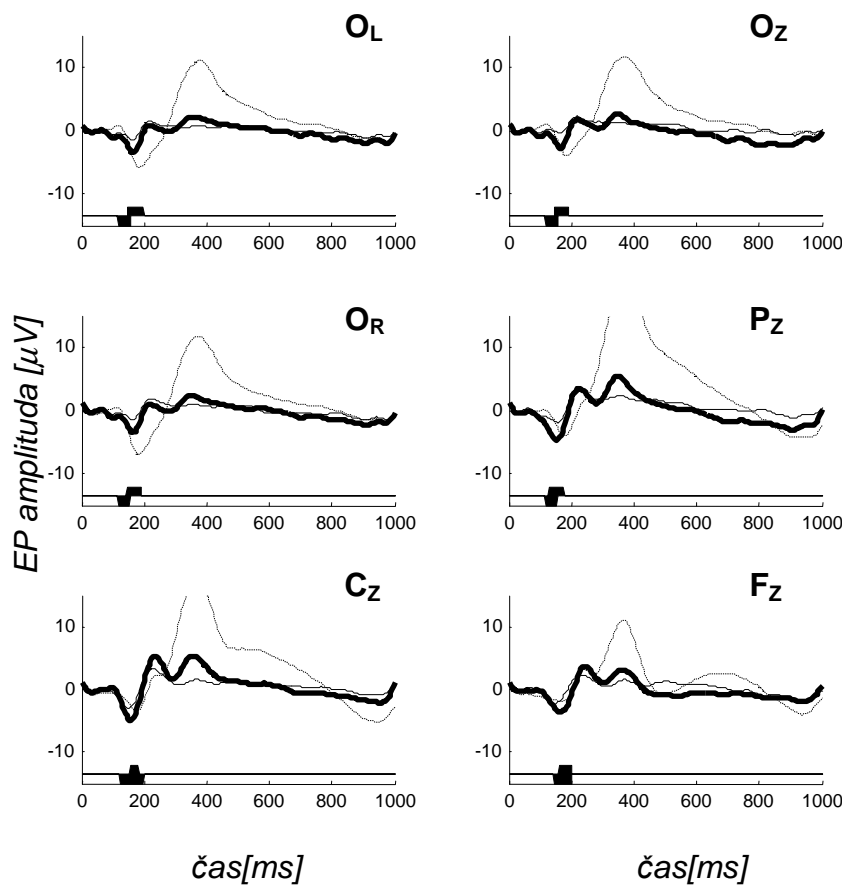
5.3. Výsledky

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

U všech vyšetřovaných byly zaznamenány evokované odpovědi bez přítomných artefaktů.

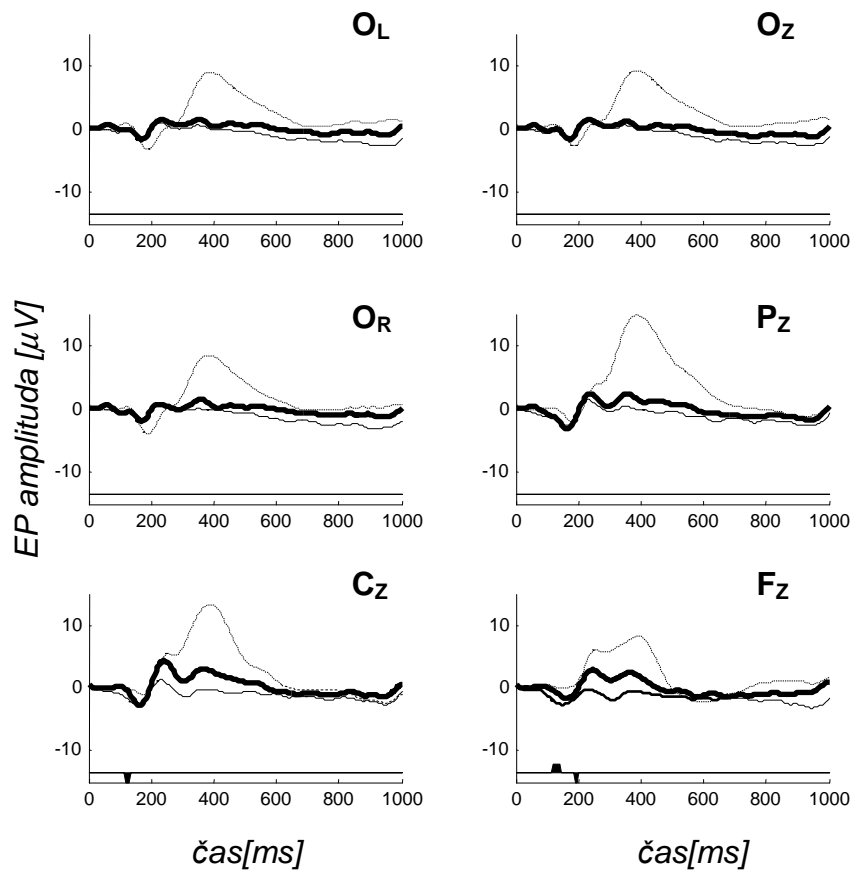
Průměrné evokované odpovědi ze všech svodů u kontrolní skupiny jsou uvedeny na obrázku 2. Korespondující odpovědi u skupiny nemocných jsou uvedeny na obrázku 3. Porovnání průměrných odpovědí na deviantní stimuly mezi skupinou kontrol a pacientů se schizofrenním onemocněním jsou uvedeny na obrázku 4.

Obrázek 2



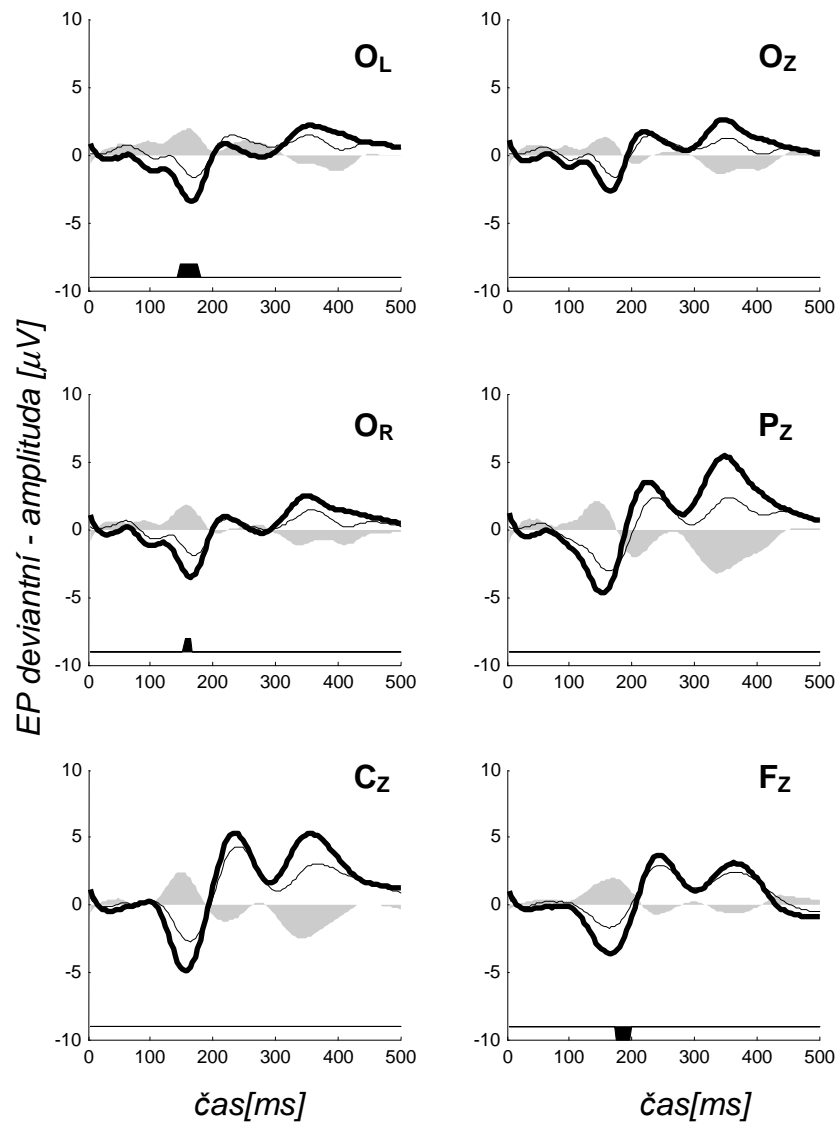
Obr. 2: Průměrné EP na cílový stimulus (čerchovaná čára), deviantní stimuly (plná silná čára) a na standardní stimuly (plná tenká čára). Průměrné EP reprezentují průměrnou odpověď od všech probandů z kontrolní skupiny. Svod, ze kterého byly odpovědi zaznamenány je vyznačen v pravém horním rohu každého 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 3



Obr. 3: 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 4



Obr. 4: 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 ($\mu V^2/ms$) = AUC [(EP deviantní stimuly)- (EP standardní stimuly)]				
interval	svod	Pacienti (N=24)		Kontroly (N=24)		p
		Průměr	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.

5.3.2. 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 ($r=0.55$; $p=0.004$).

5.3.2.1. 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.

5.3.2.2. 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 ($t=3,05$, $p=0,010$).

5.3.2.3. 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 ($t=2,27$, $p=0,044$).

5.3.2.4. Přítomnost deficitního syndromu

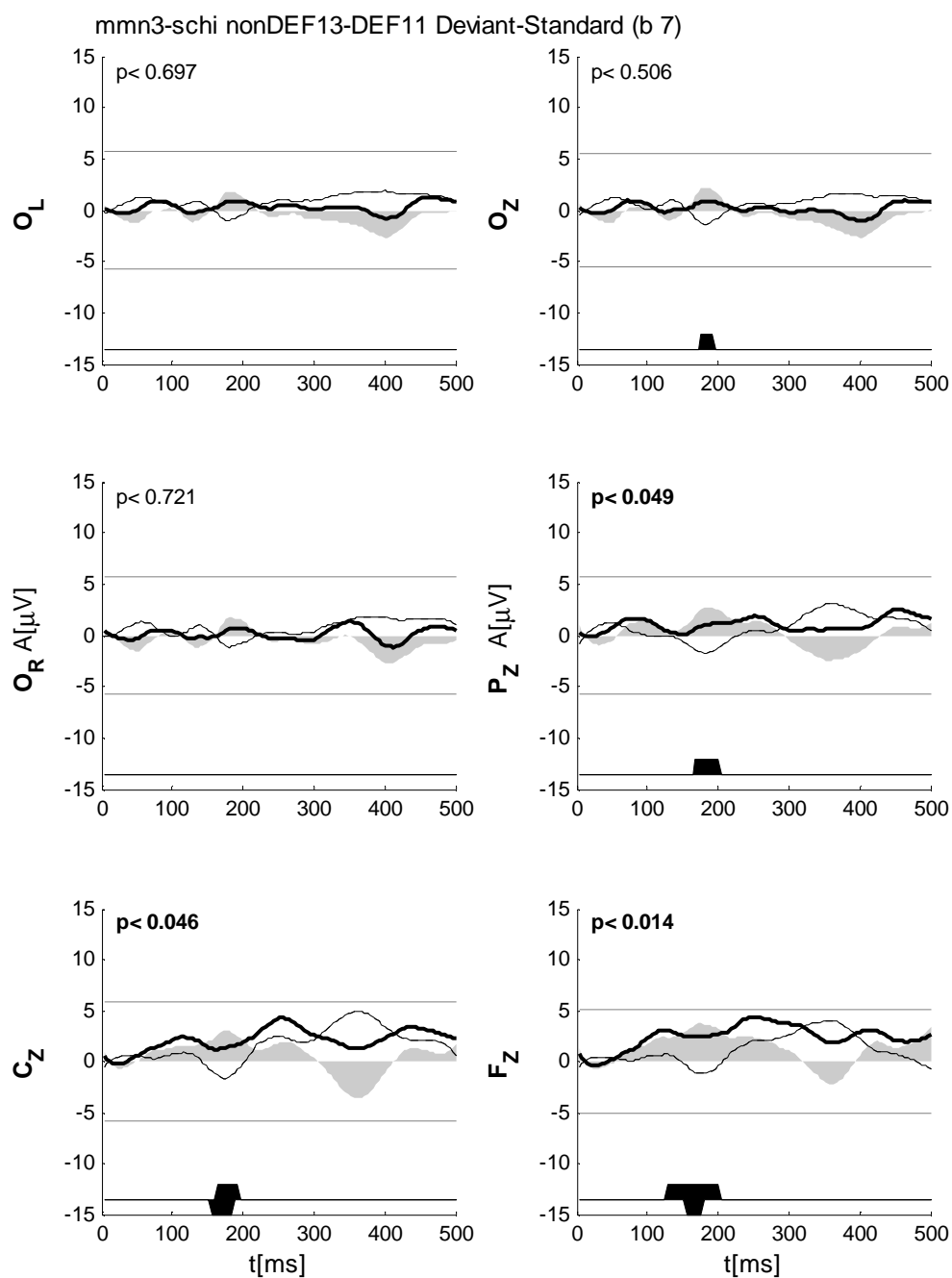
V této analýze byli pacienti rozděleni na skupiny podle přítomnosti nebo nepřítomnosti deficitního syndromu podle škály SDS. Skupina pacientů s deficitním syndromem ($N=11$) měla statisticky významně odlišnou odpověď ve srovnání se zdravými kontrolami ve svodech PZ ($t=3,03$, $p=0,012$), CZ ($t=2,24$, $p=0,048$) 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 5.

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 5



Obr. 5: 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.

5.3.2.5. 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.

5.3.2.6. Intraindividuální variabilita

Pokud jde o intraindividuální variabilitu u pacientů se schizofrenním onemocněním, tak jsme vyšetřili 21 pacientů v průměrném odstupu 2,8 roku ($\pm 1,4$ roku). Z porovnání byla vyřazena jedna pacientka, protože při prvním měření nespolupracovala a vMMN nebyla naměřena. Testována byla plocha pod křivkou z výše popsaných 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.

6. Diskuze

V naší práci jsme u pacientů se schizofrenním onemocněním našli nižší amplitudu negativní výchytky 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 klozapinu. 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 senzoričkému 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 senzoričkových informací ještě před dosažením vědomé pozornosti. Tato hypotéza je kompatibilní s konceptem sluchové MMN jako indexu senzoričké 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 senzoričkových 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.

7. Závěry

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 popsany 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 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 senzorní informace během časné komponenty evokovaných potenciálů.

8. 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, Virdi 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, Kemnre 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 persist 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.

9. Seznam publikací autora

Původní články a statě ve sbornících

J. Sýkora, A.P. Nechaev, I. Šolcová, R. Bahboub, 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 0,446**

Urban A, Kremláček J, Masopust J, Libiger J. Visual mismatch negativity among patients with schizophrenia. Schizophr Res 2008; 102: 320-328. **IF 4,174**

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 1,443**

Malý R, Masopust J, Hosák L, **Urban A**. Four cases of venous thromboembolism associated with olanzapine. Psychiatry Clin Neurosci 2009; 63: 116-118. **IF 2008=1,394**

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 2008=1,359**

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. Psychiat 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 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 patinets 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 patiens 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 patiens 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**

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, Říhová Z, Urbanová E. Association of functional examination methods and cognitive deficit in patients with autonomic dominant spinocerebellar ataxia – pilot study. *Clinical Neurophysiology* 2005; 116: e12-e13. **IF**

Masopust J, **Urban A**, Říhová Z, Urbanová E, Kremláček J, Zumrová 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 spinocerebelární 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.