

**Univerzita Karlova**

**Filozofická fakulta**

**Katedra psychologie**

# **Diplomová práce**

Bc. Adéla Plechatá

**Možnosti využití virtuální reality k remediaci paměťového deficitu u pacientů se schizofrenií**

**Feasibility of using virtual reality for remediation of memory deficit in schizophrenia patients**

Praha, 2017

Vedoucí práce: prof. PhDr. Vladimír Kebza, CSc.

Konzultant: Mgr. Iveta Fajnerová, Ph.D.

Na tomto místě bych ráda poděkovala zejména Mgr. et Mgr. Ivetě Fajnerové, Ph.D. za její odborné připomínky, cenné zkušenosti, trpělivost a zejména za možnost celý výzkum pod její záštitou realizovat. Mé díky patří také Bc. Václavovi Sahulovi, a to za vytvoření virtuální úlohy a pečlivé zpracování všech mých podrobných připomínek. V návaznosti na to bych ráda poděkovala i Janu Šeligovi za nezištnou pomoc při vytváření grafického zobrazení trajektorie participantů. Mé díky patří také prof. PhDr. Vladimíru Kebzovi, CSc. za jeho odborné připomínky k záměrům a podobě diplomové práce.

Tato práce by rovněž nemohla vzniknout bez ochoty zdravotnických zařízení, která mi umožnila oslovit pacienty s chronickou schizofrenií. Ráda bych proto poděkovala Mgr. Martině Sladčikové, koordinátorce Centra duševního zdraví v Karviné, za její neutuchající ochotu a zprostředkování testování pacientů v rámci psychoterapeutického stacionáře v Karviné. Rovněž bych ráda poděkovala MUDr. Miloslavovi Kopečkovi, Ph.D. společně s dalšími lékaři Oddělení 3 v Národním ústavu duševního zdraví za umožnění přístupu na uzavřené oddělení a pomoc při oslovení vhodných pacientů. V neposlední řadě děkuji i MUDr. Martinovi Matějkovi za poskytnutí možnosti testování pacientů v prostorách Psychiatrické nemocnice Kosmonosy. Na závěr bych ráda poděkovala i Bc. Tereze Čákové za podporu a cenné připomínky k závěrečné podobě práce.

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

*V Praze dne 26.7.2017*

.....  
*Bc. Adéla Plechatá*

## **Abstrakt:**

Kognitivní deficit představuje závažný problém ovlivňující životy mnoha pacientů se schizofrenií. Přes značnou variabilitu deficitu, který postihuje téměř všechny kognitivní domény, vystupuje do popředí zejména deficit paměti a exekutivních funkcí, který má přímý dopad na úspěšnost každodenního fungování pacientů. Jelikož farmakologická intervence nepřináší v oblasti kognitivního deficitu uspokojivé výsledky, bývá za efektivní způsob intervence považována kognitivní remediac. Efektivita kognitivně remediálních přístupů byla opakovaně potvrzena rovněž na úrovni strukturálních a funkčních změn mozku. Často diskutovaným problémem, který je spjat s kognitivní remediací, je ale nízká ekologická validita a sporná přenositelnost získaných schopností a dovedností do reálného života. V této práci představujeme vývoj nové úlohy potenciálně využitelné k remediaci deficitu verbální paměti u pacientů se schizofrenií navržené v ekologicky validním prostředí virtuálního supermarketu. V prvních dvou pilotních studiích jsme otestovali funkčnost úlohy u zdravých dobrovolníků a porovnali výkon v úloze s výsledky ve standardních psychologických testech paměti. Po zpracování získaných poznatků z pilotního výzkumu, jsme ověřili možnost využití úlohy u pacientů schizofrenního okruhu onemocnění. Výkon v experimentální úloze měřen ve skupině 20 pacientů s chronickou schizofrenií jsme srovnali s výkonem 20 zdravých dobrovolníků párovaných na základě pohlaví, věku a vzdělání. Výsledky obou skupiny jsme dále analyzovali s ohledem na výkon ve standardních kognitivních testech. Ve skupině pacientů byl jako jeden z prediktorů výkonu zohledněn i jejich klinický stav. Komplexita dat získaných ve virtuální úloze nám rovněž umožnila zaměřit se na kvalitativní aspekty výkonu obou skupin, a to zejména ve vztahu ke zvoleným paměťovým strategiím

## **Klíčová slova:**

virtuální realita, schizofrenie, kognitivní deficit, deklarativní paměť, verbální paměť

**Abstract:**

Cognitive deficit presents a significant problem affecting the life of schizophrenia patients. Despite the variability of the deficit, which influences almost all cognitive domains, the most profound seems to be deficit in memory and executive functioning with direct impact on daily functioning of patients with schizophrenia. As the pharmacologic interventions do not seem to bring satisfying results, the cognitive remediation seems to be the most effective way of intervention of the deficit. Efficacy of cognitive remediation approach was repeatedly confirmed on the level of structural and functional changes of the brain. Nevertheless, often discussed are the issues of ecological validity of cognitive remediation and its controversial ability of transfer of acquired abilities and skills into the real life. In this work, we present development of a new method potentially applicable in the remediation of deficit of declarative memory in schizophrenia patients designed in ecologically valid environment of virtual supermarket. In the first two pilot studies, we tested the functionality of the task in the healthy volunteers and we compared their performance in the virtual task with the results in standard psychological memory tests. After considering the findings from the pilot studies, we verified the possibility of the task application in schizophrenia disorder. We compared the task performance in a group of 20 patients with chronic schizophrenia to the performance of 20 healthy volunteers matched for sex, age and education level. We also analyzed the association between the individual performance observed in the experimental task and that obtained from the standard cognitive tests in both tested groups. In addition, the clinical status of the patients was considered as possible predictor of patients performance. Furthermore, the complex data acquired in the virtual task allowed us to focus on qualitative characteristics of the performance in both groups, particularly on its relationship to the elected memory strategies.

**Keywords:**

Virtual reality, schizophrenia, cognitive deficit, declarative memory, verbal memory

## Obsah

Seznam použitých zkratk:	11
Úvod	12
I. TEORETICKÁ ČÁST	14
1. Schizofrenie	15
1.1. Diagnostika	16
1.2. Průběh a prognóza	18
1.3. Etiopatogeneze	20
1.3.1. Genetické vlivy	20
1.3.2. Enviromentální faktory	20
1.4. Patofyziologie	21
1.4.1. Dopaminergní hypotéza	21
1.4.2. Glutamatergní hypotéza	22
1.4.3. Serotoninergní hypotéza	22
1.4.4. Strukturální nálezy	23
1.4.5. Funkční nálezy	24
1.5. Léčba	26
1.5.1. Farmakoterapie	26
1.5.2. Nefarmakologické intervence	27
2. Kognitivní deficit u schizofrenie	29
2.1.1. Velikosti účinku (ES)	29
2.2. Oblasti deficitu	30
1.1.1. MATRICS	32
1.2. Průběh deficitu	34
2.2.1. Vliv jiných proměnných	35

2.3.	Kognitivní deficit jako endo fenotyp .....	36
2.4.	Neurokognitivní deficit jako diagnostické kritérium.....	37
2.5.	Vliv psychofarmak.....	38
2.5.1.	Antipsychotika první generace .....	38
2.5.2.	Antipsychotika druhé generace .....	39
3.	Paměťový deficit u schizofrenie .....	41
3.1.	Deklarativní paměť .....	41
3.1.1.	Metodologie zkoumání deklarativní paměti.....	43
3.2.	Deficit epizodické paměti .....	44
3.3.	Deficit sémantické paměti .....	46
3.4.	Deficit pracovní paměti .....	47
3.4.1.	Vliv dalších domén.....	48
3.5.	Paměťový deficit a psychosociální fungování.....	49
3.6.	Neurologické koreláty deficitu paměti .....	50
4.	Remediace kognitivního deficitu .....	52
4.1.	Východiska .....	52
4.2.	Přístupy k remediaci .....	53
4.2.1.	Specifika počítačových programů .....	54
4.3.	Efektivita kognitivní remediace.....	56
4.3.1.	Kognitivní domény.....	56
4.3.2.	Neurobiologické koreláty.....	58
4.3.3.	Psychosociální fungování.....	60
4.4.	Počátky využití virtuální reality.....	61
4.4.1.	Virtuální realita v remediaci schizofrenie .....	62
4.4.2.	Virtuální nakupování.....	64
II.	PRAKTICKÁ ČÁST .....	65

1.	Úvod do praktické části a cíle výzkumu .....	66
2.	Využité metody .....	68
2.1.	Kognitivní testy .....	68
2.1.1.	Paměťový test učení (AVLT - Auditory Verbal Learning Task) .....	68
2.1.2.	Logická paměť I,II .....	69
2.1.1.	Test setrvalé pozornosti (CPT – Continuous Performance Task) .....	70
2.2.	Psychiatrické škály .....	70
2.2.1.	Škála pozitivní a negativní symptomatologie (PANSS – Positive And Negative Syndrome Scale) .....	70
2.2.2.	Beckova sebesuzovací škála depresivity pro dospělé (BDI–II - Beck Depression Inventory) .....	71
2.2.3.	Beckův inventář úzkosti (BAI - Beck Anxiety Inventory) .....	72
2.3.	Psychiatrické škály .....	72
2.3.1.	Škála pozitivní a negativní symptomatologie (PANSS – Positive And Negative Syndrome Scale) .....	72
2.3.2.	Beckova sebesuzovací škála depresivity pro dospělé (BDI–II - Beck Depression Inventory) .....	74
2.3.3.	Beckův inventář úzkosti (BAI - Beck Anxiety Inventory) .....	74
2.3.4.	Globální posouzení fungování (GAF - Global Assessment of Functioning) ..	75
2.4.	Experimentální metody .....	75
2.4.1.	Úloha nákupu ve virtuálním supermarketu .....	75
	Instrukce pro respondenty .....	80
3.	Analýza dat .....	81
4.	Pilotní studie I. ....	82
4.1.	Výzkumné hypotézy .....	82
4.2.	Metodika .....	82



4.2.1.	Výzkumný soubor .....	82
4.2.2.	Využité metody .....	82
4.3.	Analýza dat a výsledky .....	83
4.4.	Závěr a diskuze I. pilotní studie .....	87
5.	Pilotní studie II. ....	88
5.1.	Výzkumné hypotézy .....	89
5.2.	Metodika .....	89
5.2.1.	Výzkumný soubor .....	89
5.2.2.	Využité metody .....	89
5.2.3.	Analýza dat a výsledky .....	90
5.2.4.	Závěr a diskuze II. pilotní studie .....	93
6.	Hlavní výzkumná část .....	94
6.1.	Výzkumné hypotézy .....	94
6.2.	Sběr dat .....	94
6.3.	Metodika .....	95
6.3.1.	Výzkumný soubor .....	95
6.3.2.	Využité metody a průběh vyšetření .....	98
6.3.3.	Statistická analýza dat a výsledky .....	99
6.3.4.	Kvalitativní analýza dat z úNVS .....	108
7.	Diskuze .....	114
8.	Závěr .....	120
8.1.	Seznam použité literatury .....	122
9.	Přílohy: .....	153
9.1.	Seznam příloh .....	153
9.2.	Příloha č.1 – Globální posouzení fungování (GAF) .....	154
9.3.	Příloha č.1 Článek ve sborníku PhD Existence .....	156

9.4. Příloha č.2 – Abstrakt k posteru ( International Conference on Virtual Rahabilitation 2017).....	161
9.5. Příloha č.3 – Informovaný souhlas pro účastníky studie – Experimentální skupina 163	
9.6. Příloha č.4 Informovaný souhlas pro účastníky studie – Srovnávací skupina .....	166

## **Seznam použitých zkratk:**

5-HT - 5-hydroxytryptamin

ADHD – Attention Deficit Hyperactivity Disorder (porucha pozornosti s hyperaktivitou)

AVLT – Auditory Verbal Learning Task (Paměťový test učení)

BAI – Beck Anxiety Inventory (Beckův inventář úzkosti)

BDI – Beck Depression Inventory (Beckova sebesuzovací škála depresivity)

CPT – Continuous Performance Test (Test setrvalé pozornosti)

CEN – Central Executive Network (sít' centrální exekutivy)

DMN – Default Mode Network (klidová sít' mozku)

DSM – Diagnostický a statistický manuál

DTI - Diffusion Tensor Imaging (zobrazení difúzních tenzorů)

fMRI – functional Magnetic Resonance Imaging (funkční magnetická rezonance)

GAF – Global Assessment of Functioning (Globální posouzení fungování)

LP – Logical memory (Test Logické paměti)

LSD - diethylamid kyseliny lysergové

MKN - Mezinárodní klasifikace nemocí

MRI – magnetická rezonance

NMDA - N-methyl-D-aspartát

PANSS – Positive And Negative Syndrom Scale (Škála pozitivní a negativní symptomatologie)

PET – pozitronová emisní tomografie

ES – effect size (velikost účinku)

SN – Salient Network (salientní sít')

TMT – Trail Making Test (Test cesty)

úNVS – úloha Nákupu ve Virtuálním Supermarketu

VR – virtuální realita

WMS-III – Wechsler Memory Scale (Wechslerova paměťová škála)

## Úvod

Schizofrenie je devastujúci neuropsychiatrické ochorenie, ktoré postihuje približne 1 % populácie. Mimo všeobecne známe pozitívne príznaky, ako sú bludy a halucinácie, a negatívne príznaky (chudý prejav emócií, abúlie, anhedonie apod.) provádzajú život pacientů týmto ochorením rovněž závažné príznaky v oblasti kognitívneho fungovania. Pries veľké pokroky ve vývoji psychofarmak, antipsychotika prokazujú pouze minimálnu schopnosť ovlivnení kognitívneho poškození. Zejména závažný je dopad narušení paměťových funkcí, které mají prokazatelný dopad na úspěšné fungování člověka v zaměstnání, sociálních vztazích a rodinném životě. Deficit v oblasti kognice je možné identifikovat již před samotným propuknutím ochorenia a jeho charakter je zejména v průběhu prvních let po propuknutí schizofrenie progredující. Existují proto názory, že včasná a efektivní intervence v této oblasti by mohla vést nejen ke zmírnění těchto příznaků, ale rovněž k protektivnímu účinku ovlivňujícímu celou řadu negativních dopadů ochorenia.

Kognitivní remediace přináší v současné době nejpozitivnější výsledky v této oblasti. Zejména s rozmachem moderních technologií nabývá na významu tzv. počítačová administrovaná remediace, která s sebou přináší značné množství výhod, jako je přesná a opakovatelná prezentace stimulů, možnost rychlého vyhodnocení výkonu, multisenzorická stimulace apod. Počítačovými programy je však často vytýkáno nedostatečné propojení trénovaných dovedností s činnostmi reálného života a s tím související zlepšení pouze v konkrétní úloze, nikoliv v každodenním fungování člověka. Skokový rozvoj virtuální reality zejména díky jejímu komerčnímu využití vede ke zkoumání možností jejího využití pro klinické účely. Kontext komplexního, multisenzorického prostředí umožňuje zvýšení ekologické validity tréninkových úloh, které nabývají kontextu reálného života. Spojení vysoké míry kontroly nad prezentovanými stimuly a propracovaného ekologicky validního prostředí umožňuje eliminování nedostatků spjatých s využitím jednoduchých počítačových programů.

V teoretické části této práce se pokoušíme o shrnutí dosavadních poznatků týkajících se rozsahu a specifik kognitivního deficitu u pacientů se schizofrenií s důrazem na doménu paměti. Věnujeme se rovněž možnosti jeho ovlivnění, a to jak z hlediska farmakologických, tak psychosociálních intervencí.

Poslední část přehledové části je věnována také současným poznatkům a trendům v oblasti virtuální reality a přijatelnosti její aplikace u pacientů se schizofrenií.

V úzké návaznosti na přehledovou kapitolu práce představujeme výzkumnou část. Cílem praktické části je vývoj nové virtuální úlohy zaměřené specificky na deklarativní paměť a ověření využitelnosti virtuální reality v remediaci paměťového deficitu u schizofrenního onemocnění. Záměrem je vytvoření úlohy v komplexním a ekologicky validním prostředí s možným využitím v klinické praxi v rámci remedičních programů. Výzkum, který zde prezentujeme, je první fází vývoje. Ve dvou pilotních studiích se zabýváme funkčností úlohy, která byla testována na malém vzorku zdravé populace, a vztahu metody ke konkrétním paměťovým funkcím prostřednictvím porovnání výsledků s výkonem ve standardních paměťových testech. V hlavní části výzkumu se následně zaměřujeme na aplikovatelnost úlohy u pacientů s chronickým onemocněním schizofrenie. Jejich výkon je porovnáván vzhledem k výsledkům zdravé srovnávací skupiny. Srovnávací skupina byla pečlivě vybrána tak, aby věk, pohlaví a vzdělání odpovídalo rozložení těchto demografických charakteristik u experimentální skupiny tvořené pacienty. Design výzkumu nám umožňuje zaměřit se mimo jiné na vztah jiných kognitivních domén k výkonu pacientů i zdravých dobrovolníků ve virtuální úloze a rovněž na možný vliv symptomatologie a délky onemocnění v případě skupiny experimentální.

V této práci se snažíme klást důraz také na paměťové strategie pacientů se schizofrenií, oblast, která bývá považována za jeden z hlavních podkladů paměťového deficitu jako takového. Rozhovor s pacienty a data získaná pomocí virtuální úlohy nám umožňují krátký, alez našeho pohledu pozoruhodný exkurz do této oblasti. Takto získané kvalitativní poznatky považujeme za velmi přínosné a dobře aplikovatelné v rámci práce s pacienty v průběhu kognitivní remediace.

## **I. TEORETICKÁ ČÁST**

## 1. Schizofrenie

Schizofrenie je psychotické onemocnění, které má pervazivní dopad na psychiku člověka – dokáže měnit lidské vnímání, citění, myšlení, jednání i jazyk. Obecně je schizofrenie považována za mnohotvárné neuropsychiatrické onemocnění, ať už z hlediska jeho symptomatologie, etiologie či prognózy (Bankovská Motlová & Koukolík, 2004). Ve většině případů se jedná o vleklé, chronické onemocnění, které silně ovlivňuje mezilidské vztahy a každodenní život pacienta. Pacienty s touto chorobou provází pocit nejistoty a odcizení, které narušují kvalitu jejich prožívání a dezorganizují duševní funkce. Tyto projevy typicky vedou k oslabení pracovní i sociální způsobilosti, čímž zvyšují psychickou i ekonomickou zátěž jak pro pacienta, tak pro společnost jako takovou (Libiger, 2002). Obvykle udávaná prevalence schizofrenie po celém světě je okolo 1 % a nejčastěji propuká u mladých lidí ve věku 20-35 let (Gaebel, 2011).

Navzdory tomu, že schizofrenie se vyskytovala v naší společnosti napříč celou její historií a je pozorována ve všech částech planety, její odborný popis je záležitostí takřka čerstvou. Až v polovině devatenáctého století se začaly v Evropě objevovat ucelenější názory týkající se choroby mladého věku s nejasným původem, která v mnoha případech progreduje v chronický úpadek psychiky (Gaebel, 2011). Benedict Augustin Morel (1852) tento typ onemocnění pojmenoval „*dementia précoce*“, kterou přelévavě popsal jako „náhlé znehybnění všech psychických schopností“. Klíčový byl však až integrující přístup německého psychiatra Emila Kraepelina, který schizofrenii rovněž označil za „ranou demenci“, tedy *dementia praecox* (1899). Vzhledem k vysoké diversitě, kterou Kraepelin u pacientů pozoroval, identifikoval devět klinických forem. Tyto typy podle Kraepelina spojoval společných základ poruchy, za který považoval kognitivní deficit v podobě obecného úpadku mentálních schopností a poškození v oblasti exekutivních funkcí.

S pojmem „schizofrenie“, jak jej známe dnes, přišel až Eugen Bleuler ve svém díle „*Dementia Praecox oder die Gruppe der Schizophrenien*“ z roku 1911. Jak již název napovídá, Bleuler zdůrazňoval, že v případě schizofrenie je nutné hovořit o celé skupině nemocí, nikoliv o jedné jediné. Na rozdíl od Kraepelina, který kladl důraz na společný negativní průběh onemocnění, Bleuler se zaměřil na charakteristické symptomy, které je spojují. Bleuler rozlišil příznaky základní a akcesorní, za primární projevy schizofrenie považoval tzv. tři A: autismus a poruchu

afektivity a asociací (Libiger, 2002). Porucha asociací se podle Bleulera projevuje, jak v myšlení, tak v řeči. Emoce jsou narušeny ve smyslu ambivalence a inkongruence a pod pojmem autismus Bleuler popisoval odtržení od reality.

Na rozdíl od současné diagnostiky, považoval Bleuler za sekundární ty příznaky, které nyní tvoří základ diagnostických kritérií schizofrenie, tedy bludy a halucinace (Gaebel, 2011). Nynější diagnostické systémy vycházejí zejména z dělení německého psychiatra Kurta Schneidera, který definoval symptomy prvního a druhého řádu (1959). Podle Schneidera mají symptomy prvního řádu při diagnostice zásadní význam, patří zde například ozvučování, odnímání a další ovlivňování myšlenek, slyšení hlasů, pocity ovlivňování zvnějšku či bludné vnímání. Přesto, že se tyto příznaky promítly do základních diagnostických kritérií schizofrenie, nepovažoval Schneider přítomnost těchto příznaků za nezbytně nutnou pro diagnostikování schizofrenie, což koresponduje s faktem, že se tyto symptomy mohou objevit i u jiných diagnóz (Libiger, 2001). Za příznaky druhého řádu Schneider (1959) považoval například jiné poruchy vnímání, depresivní a euforické nálady, pocity emocionálního ochuzení či náhlé bludné nápady.

### **1.1. Diagnostika**

Moderní diagnostika onemocnění schizofrenního okruhu se opírá o podrobné zhodnocení psychického stavu pacienta a jeho anamnézy. Navzdory tomu, že pojem schizofrenie byl odborně definován již před více než 100 lety, stále neexistuje žádný symptom či laboratorní ukazatel, který by byl charakteristický pouze pro toto onemocnění a závazně by prokazoval diagnózu. Diagnostika se proto spoléhá zejména na důkladný popis obtíží, vývoje onemocnění a pozorování pacientova chování (Libiger, 2001). Symptomy schizofrenie mohou být rozděleny do čtyř až pěti kategorií (Falkain & Cannon, 2011). Pozitivní příznaky představují zvýraznění normálních funkcí, patří zde halucinace, bludy, dezorganizovaná řeč a chování. Negativní příznaky jsou tvořeny poklesem mentálních funkcí, tedy emoční otupělostí, abulií, apatií, anhedonií, sociálním stažením a chudostí řeči (Crow, 1985). Jako zvláštní kategorie může být uváděna formální porucha myšlení, afektivních poruchy a deficity v oblasti kognitivních funkcí, zejména pak epizodické a pracovní paměti a pozornosti (Albus et al., 2006).

Kategorie pozitivních a negativních symptomů se do značné míry podobají Schneiderovým symptomům prvního a druhého řádu.



Na základě tohoto dělení příznaků bývají rozlišeny rovněž kategorické modely schizofrenie I. a II. typu (Bankovská Motlová & Koukolík, 2004). Schizofrenie I. typu, neboli pozitivní forma, je spojována s četnějším výskytem pozitivních symptomů a je pro ni typická lepší reakce na antipsychotika a střídání atak a remisí. Naopak pro schizofrenii II. typu, nebo negativní formu schizofrenie, je charakteristická vyšší míra negativních příznaků, výraznější kognitivní deficit a špatná odpověď na typická neuroleptika (Crow, 1985).

Jako zvláštní typ bývá popisována také deficitní schizofrenie, pro kterou jsou rovněž typické výrazné negativní příznaky, jako jsou poruchy emocí, abulie či snížená sociální aktivita. Popisován bývá rovněž kognitivní deficit a rezistence vůči typickým i atypickým antipsychotikům (Libiger, 2002).

Ze sledování pozitivních a negativních příznaků vycházejí rovněž dva hlavní klasifikační systémy onemocnění – Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10) a Diagnostický a statistický manuál (DSM-V). V desáté revizi Mezinárodní klasifikace nemocí (World Health Organization, 2014) je kladen značný důraz na příznaky prvního řádu koncepce Kurta Schneidera. MKN-10 popisuje schizofrenii (F20) jako duševní onemocnění charakteristické deformací myšlení a vnímání, poruchami afektivity při zachovaném jasném vědomí a nenarušeném intelektu s výjimkou možných kognitivních defektů. Za symptomy zásadní pro diagnostiku schizofrenního onemocnění považuje MKN-10 jevy, jako je ozvučování myšlenek, vkládání nebo odnímání myšlenek, bludné vnímání, sluchové halucinace či poruchy myšlení. Jako primární rozdíl oproti DSM-V bývá vnímán koncept schizofrenie jako skupiny onemocnění (obdobně jak ji vnímal i Bleuler) (Gaebel, 2011). DSM-V už od dělení schizofrenie na subtypy (paranoidní, dezorganizovaná, katatonická, nediferencovaná a residuální schizofrenie) upouští, a to z důvodu nízké využitelnosti tohoto dělení v klinické praxi a jeho špatné validity a reliability. Rovněž DSM-V klade menší důraz na Schneiderovské příznaky prvního řádu, jako jsou sluchové halucinace, ozvučování myšlenek apod., které měly své významné místo v DSM-IV (Tandon et al., 2013). Je ovšem nutné podotknout, že v plánované 11. revizi Mezinárodní klasifikace nemocí, která by měla být zveřejněna v roce 2018, má docházet k obdobným změnám jako v případě DSM-V (Biedermann & Fleischhacker, 2016). Významným rozdílem mezi těmito základními klasifikacemi je doba trvání příznaků nutná ke stanovení diagnózy, v případě DSM-V se jedná o 6 měsíců a u MKN-10 o pouhý jeden měsíc (American Psychiatric Association, 2013). Pro oba systémy jsou společná vylučovací kritéria,

kdy by symptomy neměly být důsledkem manické nebo depresivní epizody, ani by s ní neměly být úzce spojeny. Rovněž příznaky nesmí být důsledkem organického poškození mozku ani intoxikací (případně odvykacím stavem) návykovou látkou.

Začlenění kognitivního deficitu mezi diagnostická kritéria schizofrenie v DSM-V bylo dlouze zvažováno, nicméně ve finále bylo od jeho zahrnutí upuštěno.

Přesto, že je poškození v oblasti poznávacích funkcí dnes již považováno za charakteristické pro schizofrenní onemocnění, neprokázalo se jako dostatečně diskriminující kritérium vůči jiným neuropsychiatrickým onemocněním (Keefe, 2008).

Některé nálezy poukazují na to, že vývojový aspekt kognitivního deficitu u schizofrenie, který je pozorovatelný již před samotným propuknutím choroby a postupně progreduje v průběhu let, by mohl představovat významný symptom pro diferenciální diagnostiku (Tandon et al., 2013).

Z hlediska diferenciální diagnostiky je zásadní odlišit schizofrenii (F20) od toxické psychózy, která může být snadno vyloučena na základě rozboru krve/moči a anamnézy týkající se abúzu toxických látek. Náročnější může být diference schizofrenie od schizoafektivní poruchy či od poruchy osobnosti, a to zejména od schizoidní poruchy osobnosti a osobnosti emočně nestabilní. U poruch osobnosti však nedochází ke ztrátě vztahu ke skutečnosti, či ke zkreslení porozumění realitě (Libiger, 2001).

## **1.2. Průběh a prognóza**

Onemocnění schizofrenie je typické svým vzplanutím v pozdní adolescenci až rané dospělosti, kdy křivka průběhu se poněkud liší u mužů a u žen. Zdá se, že propuknutí nemoci je u mužů obecně časnější, a to přibližně o tři až čtyři roky, a četnost výskytu onemocnění je u mužů vyšší než u žen (Sham, MacLean, & Kendler, 1994; Castle, Sham, & Murray, 1998). Nejvyšší riziko výskytu nemoci je mezi 15. a 30. rokem věku a ve většině případů má postupný začátek (Bankovská Motlová, & Koukolík, 2004).

Diagnóza schizofrenie obvykle směřuje k obecnému poklesu výkonnosti, ať už v oblasti vzdělání a zaměstnání, či sociálního fungování v rodinném i širším kontextu (Gaebel, 2011). V minulosti byla schizofrenie považována za onemocnění s velmi špatnou prognózou, které vede k postupnému celkovému úpadku (Cohen, 1984). Tento názor šel k obecnému poklesu snahy v oblasti léčby schizofrenie.

V dnešní době však panuje názor jiný, a to zejména v oblasti lepší prognózy v případech brzké detekce přítomnosti onemocnění (Gaebel, 2011). Obecně hraje délka trvání neléčeného onemocnění klíčovou roli v jeho prognóze, čím kratší je toto období, tím lepší je reakce na léčbu antipsychotiky (Perkins, Gu, Boteva, & Lieberman, 2005).

Tyto poznatky vedly ke zvýšenému zájmu o podrobné zkoumání nespecifických symptomů, které jsou přítomny před skutečným vzplanutím onemocnění, tedy o premorbidní období a tzv. prodromální fázi onemocnění a o identifikování osob s vysokým rizikem onemocnění. Pro premorbidní období je charakteristická přítomnost jemných odchylek od normy, a to obvykle v oblasti funkční zdatnosti, poruch spánku a mírnými poruchami kognitivních funkcí.

Tato fáze ale bývá ve většině případů nepovšimnuta. Možnosti prevence tedy připadají v úvahu v průběhu prodromální fáze, ve které se vyskytuje již více symptomů, avšak stále ve velmi neurčité podobě (Libiger, 2002).

**Prodromální fáze** je charakteristická propojením poklesu fungování s výskytem převážně negativních příznaků, které mohou progredovat až k příznakům pozitivním. K pozorovaným jevům patří zhoršení koncentrace, úzkostnost, podrážděnost, poruchy spánku či nedostatek energie, tyto projevy směřují k zhoršení sociálního i pracovního fungování člověka. Postupem času dochází ke kulminaci příznaků a propuknutí první epizody schizofrenie (Gaebel, 2011). Deficit kognitivních funkcí, který dále prohubyje postižení v dalších oblastech, byl zaznamenán jak v prodromální fázi, tak u osob s vysokým rizikem vzplanutí onemocnění (Brewer et al., 2006). Kritéria definující osoby s vysokým rizikem propuknutí psychózy (UHR – ultra high risk) zahrnují osoby ve věkovém rozmezí 14-30 let, s přítomností psychotického onemocnění v rodině, s krátkými přerušovanými či mírnými stálými psychotickými příznaky (Yung et al., 2003).

Z globálního hlediska je průběh schizofrenie považován za velmi proměnlivý a je závislý nejen na osobnosti či fyziologické výbavě nemocného, ale rovněž na jeho reakci na léčbu. Obecně po první epizodě dochází obvykle ke značné změně v celkovém fungování nemocného a jeho náhledu na realitu. Následné období onemocnění je provázeno střídáním **remis** (období, kdy dochází k ústupu symptomatologie) a **relapsů** (opětovaný návrat příznaků po remisi, bez toho, aniž by byla porucha vyléčena) (Libiger, 2001).

Po tomto období často dochází k určité stabilizaci stavu a ústupu symptomů. Podoba reziduálního stavu po stabilizaci psychotických symptomů bývá ovšem rovněž velmi proměnlivá (Libiger, 2002).

### **1.3. Etiopatogeneze**

I přes nesporný pokrok vědy, příčina vzniku schizofrenního onemocnění zůstává utajena. Obecně lze v současnou chvíli říci, že schizofrenie je zapříčiněna vzájemnými vlivy vnitřního, zejména genetického či vývojového faktoru, a vnějšími proměnným, tedy vlivy prostředí (Libiger, 2002; Sullivan, Kendler, & Neale, 2003).

#### **1.3.1. Genetické vlivy**

Je všeobecně známo, že se schizofrenie častěji vyskytuje v rámci rodin, ve kterých se již předtím projevila. Genetická složka byla však potvrzena, až u studií zkoumající děti adoptované z rodin s výskytem onemocnění zdravými jedinci. Tyto studie potvrdily, že riziko rozvoje schizofrenie je vázáno na biologické rodiče, a nikoliv na rodiče adoptivní (Kety, Rosenthal, Wender, Schulsinger, & Jacobsen, 1976).

V případě studií monozygotních dvojčat byla prokázána 40-50 % pravděpodobnost výskytu schizofrenie, na rozdíl od dvojčat dvojvaječných, kde je pravděpodobnost 10-15 % (Gottesman, McGuffin, & Farmer, 1987). Zdá se, že dědičnost se podílí na vzniku schizofrenie přibližně z 80 % (Sullivan, 2003).

V dnešní době výzkumníci projevují značnou snahu identifikovat konkrétní gen či alelu, které zapříčiňují vznik onemocnění. Bohužel ve většině případů selhává snaha tyto výsledky replikovat a stále více bývá poukazováno na fakt, že schizofrenie se svou heterogenitou je onemocněním mnoha genů, které mají pouze malý účinek a mohou se lišit na základě rozdílných genetických predispozic. Tento fakt pravděpodobně vede k rozporuplným nálezům v této oblasti (Owen, Craddock, & Jablensky, 2007; Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008).

#### **1.3.2. Enviromentální faktory**

Mezi enviromentální rizikové faktory vzniku schizofrenie jsou řazeny různorodé prenatální a perinatální komplikace, přestože jejich mechanismus ve vztahu k rozvoji onemocnění není přesně znám.

V případě perinatálních rizik můžeme hovořit o infekci matky během těhotenství, nutričním deficitu či vystavení matky výrazně nepříjemným událostem (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008). Za významné jsou rovněž považovány perinatální komplikace spojené s hypoxií plodu (Cannon et al., 2000).

Studovány byly rovněž rizikové faktory v dětství, jako jsou traumata, úrazy hlavy, separace od rodičů či úmrtí jednoho z rodičů či infekce dítěte. Velmi hojně je rovněž diskutováno téma užívání marihuany a vliv konopí v průběhu adolescence (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008). Přesto, že vztah konopí a schizofrenie byl již mnohokrát prokázán (Henquet, 2005; Moore et al., 2007), není stále jasné, zdali můžeme považovat tento vztah za kauzální. Existují názory, že konopí může uspišit nástup schizofrenie u náchylných jedinců či ovlivnit její projev, ale nezvyšuje riziko vzniku samotného onemocnění (Degenhardt & Hall, 2006).

#### **1.4. Patofyziologie**

Jak již bylo uvedeno výše, stále neznáme jednoznačné vysvětlení vzniku schizofrenie ani jejich charakteristických projevů. Identifikace biochemických markerů by byla velmi přínosná zejména k rozpoznání onemocnění v jeho brzkých počátcích. Současné poznání patofyziologie se schizofrenie však stále opírá pouze o hypotézy, které jednotlivě nejsou schopny objasnit komplexnost a heterogenitu tohoto onemocnění.

Tyto hypotézy jsou založeny zejména na patologii během neuronálního vývoje a charakteristických změnách zejména ve frontotemporální oblasti. Poznatky týkající se biochemických změn v mozku jsou i díky animálním modelům snad nejlépe prozkoumanou oblastí (Falkain & Cannon, 2011).

##### **1.4.1. Dopaminergní hypotéza**

Dopaminergní hypotéza předpokládá dopaminergní hyperaktivitu v mozku pacientů se schizofrenií. Je založena na poznacích, že typická neuroleptika představují antagonisty dopaminových receptorů, blokují účinky dopaminu v určitých částech mozku a efektivně potlačují pozitivní příznaky schizofrenie (Lieberman, Kane, & Alvir, 1987). Navíc látky, které zvyšují dopaminergní aktivitu, jako je například amfetamin obecně, zhoršují pozitivní příznaky a mohou vést k navození akutního psychotického stavu u zdravých osob (Falkain & Cannon, 2011; Bramness et al., 2012).

Dopaminová hypotéza byla v roce 1991 (Davis, Kahn, Ko, & Davidson) do jisté míry upravena s cílem vysvětlit rozdílné nálezy týkající se distribuce dopaminu v mozku. Podle autorů je pro schizofrenii charakteristická abnormálně nízká dopaminergní aktivita v prefrontálních lalocích způsobující deficitní symptomy, a naopak zvýšená aktivita je sledována v neuronech mezolimbické dopaminové dráhy, která vede ke vzniku pozitivních symptomů. Tato dráha je ovšem spojena se systémem odměn (Vander, Sherman, & Luciano, c2001), který se rovněž jeví býti narušen u pacientů se schizofrenií (Walter, Kammerer, Frasch, Spitzer, & Abler, 2009).

V současné chvíli není pochyb o významné roli dopaminu u schizofrenie, mechanismus patofyziologie choroby je však významně komplexnější a jsou do něj zapojeny i další neurotransmitery, jako je například glutamát, kyselina gama-aminomáselná či adenosin (Lau, Wang, Hsu, & Liu, 2013).

#### **1.4.2. Glutamatergní hypotéza**

Novější glutamatergní hypotéza (Javitt & Zukin, 1991) vychází z faktu, obdobně jako hypotéza dopaminová, že antagonisté glutamátu (například ketamin či fencyklidin) vyvolávají schizofrenii podobnou psychóze, a to skrze blokaci iontových kanálů N-methyl-D-aspartátového (NMDA) receptoru. Tato psychóza modeluje jak pozitivní, tak negativní příznaky schizofrenie a může vyvolat i stav obdobný deficitní schizofrenii (Jentsch, & Roth, 1999; Lahti, Koffel, LaPorte et al., 1995). Tyto nálezy byly prezentovány jak na animálních modelech, tak i na zdravých osobách (Bubeníková-Valešová, Horáček, Vrajová, & Höschl, 2008). Z toho důvodu představuje hypofunkce NMDA lepší farmakologický model schizofrenie, než je tomu u hypotézy dopaminové. Navíc existují důkazy o zvýšené koncentraci dopaminu v podkorových oblastech, která je důsledkem glutamatergního deficitu v projekčních neuronech mezi striatem a kůrou (Jentsch, Redmond, Elsworth et al., 1997).

#### **1.4.3. Serotonergní hypotéza**

Dalším neuromodulátorem, který má úzký vztah ke schizofrenii, je serotonin, tedy 5-hydroxytryptamin (5-HT). Základem této hypotézy byly zejména stavy vyvolané diethylamidem kyseliny lysergové (LSD), které mají určitou podobnost s akutními stavy u schizofrenie (Stoll, 1947). Zájem o tuto oblast byl posléze znovu obnoven z důvodu postmortem nálezů u pacientů se schizofrenií, které poukázaly na deficit v oblasti serotonergního systému (Joyce et al., 1993).

Dalším podnětem ke studiu 5-HT u schizofrenie byl nástup Clozapinu, atypického antipsychotika, které má velkou afinitu k serotoninovým receptorům 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> a 5-HT<sub>3</sub> (Meltzer, 1991). Ovšem je nutno podotknout, že nálezy ohledně deficitu v oblasti 5-HT systému u schizofrenie nejsou dostatečně konzistentní a nedokáží objasnit komplexnost schizofrenního onemocnění (Quednow, Geyer, & Halberstadt, 2009).

#### **1.4.4. Strukturální nálezy**

Schizofrenie se z hlediska morfologických změn jeví jako progresivní onemocnění. Úbytek šedé hmoty byl pozorován již u jedinců s vysokým rizikem rozvoje onemocnění a jeho rozsah se postupně zvyšuje od první epizody až po chronické onemocnění (Shenton, Dickey, Frumin, & McCarley, 2001; Chan, Di, McAlonan, & Gong, 2010). U první epizody i chronických pacientů byl pozorován kromě globálního úbytku šedé hmoty rovněž větší objem postranních mozkových komor (Vita, De Peri, Silenzi, & Dieci, 2006). Za oblasti se specificky vyšším úbytkem šedé hmoty je považován temporální lalok a prefrontální kůra (Karlsgodt, Sun, & Cannon, 2010). Změny na úrovni struktury mozku byly opakovaně zaznamenány rovněž v případě hippocampu, a to jak v průběhu vývoje onemocnění, tak, v určité míře, i u nejbližších příbuzných pacientů (Heckers, 2001). Vzhledem k povaze této práce je rovněž nutné zdůraznit význam zmiňovaných oblastí pro kognitivní funkce, jako je epizodická a pracovní paměť či rozhodování (Cabeza, Dolcos, Graham, & Nyberg, 2002).

Nálezy týkající se osob s vysokým rizikem rozvoje onemocnění poukazují na nezávislost těchto morfologických změn na medikaci a upozorňují na význam patologického procesu schizofrenie, který má pravděpodobně klíčový dopad na vznik psychotických příznaků (Karlsgodt, Sun, & Cannon, 2010). Důraz na patologický vývoj mozku u schizofrenie kladou i studie zkoumající rozdíl v úbytku šedé hmoty v průběhu vývojových změn u zdravých osob a u pacientů s první epizodou schizofrenie. U obou skupin bylo pozorováno shodné anatomické schéma úbytku mozkové kůry, avšak u pacientů byl pokles šedé hmoty v prefrontální oblasti signifikantně vyšší. Obdobný vývoj byl pozorován rovněž u osob s vysokým rozvojem onemocnění (Sun et al., 2008).

Navzdory nálezům, které poukazují na úbytek šedé hmoty jakožto progresivní charakter onemocnění, některé studie upozorňují na možný účinek psychofarmak.

Ve většině případů jsou typická neuroleptika spojována s vyšší mírou úbytku šedé hmoty, nežli je tomu u atypický antipsychotik (Dazzan et al., 2005; Scherk, & Falkai, 2006).

Mimo oblast šedé hmoty, dokázala metoda zobrazení difúzních tenzorů (diffusion tensor imaging - DTI) odhalit strukturální změny rovněž v oblasti bílé hmoty, tedy v oblasti strukturální konektivity mozku. DTI poukazuje na sníženou frakční anizotropii v několika hlavních spojeních zajišťujících komunikaci mezi různými oblastmi mozku. Právě snížená či poškozená komunikace mezi částmi mozku může vést k narušení kognitivních funkcí (Kyriakopoulos, Vyas, Barker, Chitnis, & Frangou, 2008). Tyto změny byly pozorovány zejména v oblastech ovlivňujících fungování pracovní a dlouhodobé paměti (Karlsgodt et al., 2009; Karlsgodt et al., 2008). Patologie v oblasti konektivity byla pozorována u pacientů s první epizodou a „ultra high-risk“ osob.

#### **1.4.5. Funkční nálezy**

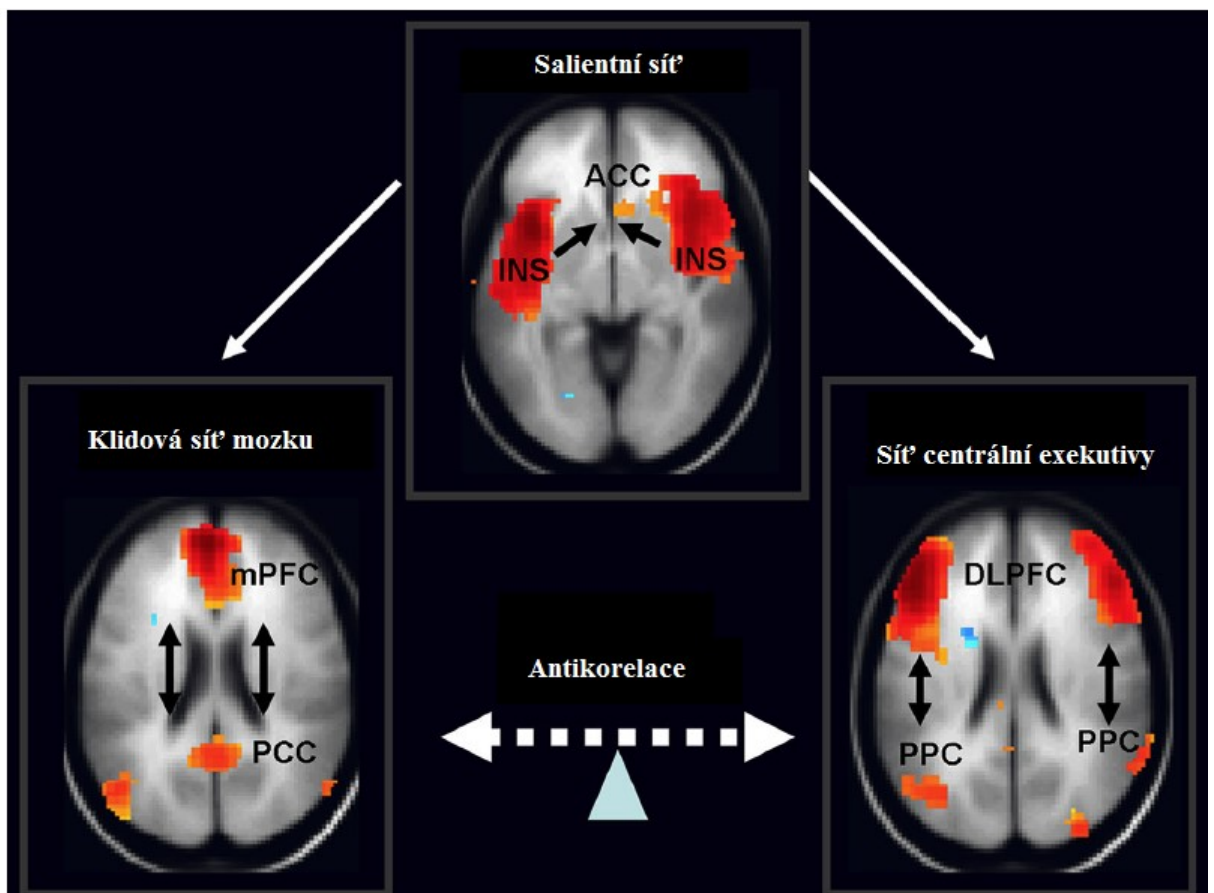
S ohledem na výše popsané změny je zajímavá zejména funkční úroveň fronto-temporálních oblastí. Mezi zkoumané domény patří především pracovní a epizodická paměť, které úzce souvisejí se zmíněnými neuroanatomickými oblastmi. Obdobně jako u strukturálních změn jsou fyziologické změny pozorované během funkčního zobrazování popsány jak u chronických pacientů, tak u osob v genetickém riziku rozvoje onemocnění (Karlsgodt, Sun, & Cannon, 2010).

Změny byly rovněž studovány na úrovni konektivity, a to zejména ve vztahu ke schopnosti potlačit aktivitu tzv. **default mode network (DMN)** neboli klidové sítě mozku. DMN je obvykle aktivní ve chvíli, kdy nejsme aktivně zapojeni do řešení konkrétního úkolu, ale své myšlenky obracíme naopak dovnitř k sobě (jako ve chvílích plánování či snění) (Raichle, 2015). Zdá se, že pacienti a osoby s vysokou pravděpodobností rozvoje schizofrenie prokazují nižší míru potlačení aktivity DMN v oblasti dorsolaterální prefrontální kůry během výkonu v kognitivních testech (Whitfield-Gabrieli et al., 2009, Nekovářová, Fajnerová, Horáček & Španiel, 2014). Schopnost potlačit aktivitu klidové sítě mozku je navíc spojena s lepším kognitivním výkonem (Li, Yan, Bergquist & Sinha, 2007; Sambataro et al., 2010).

V posledních letech je v tomto kontextu zdůrazňován význam součinnosti tří základních neurálních sítí.



Těmito sítěmi jsou, kromě DMN, **sít' centrální exekutivy** (central executive network – CEN), která je aktivní v případě zaměření mentální aktivity na vnější podněty (například při plnění kognitivně náročného úkolu), a **sít' salientní** (salience network - SN) (viz Obrázek č.1). Při aktivaci CEN dochází typicky ke snížení aktivity DMN a naopak (Spaniel et al., 2015). Salientní sít' zabezpečuje „přepínání“ mezi DMN a CEN a jejich antikorelující aktivitu. Narušení fungování SN tak může mít za příčinu nejen deficit v oblasti kognitivních funkcí, ale rovněž obtíže v oblasti sebeuvědomování a teorie mysli (Nekovářová, Fajnerová, Horáček & Španiel, 2014).



**Obrázek č.1** Zobrazení aktivity a součinnosti SN, DMN a CEN. Převzato a upraveno podle Nekovářová et al., 2014.

## 1.5. Léčba

Základem léčby schizofrenního onemocnění je bezesporu farmakoterapie. Před jejím započatím je však důležité navázat s pacientem terapeutický vztah, který umožňuje získat důvěru pacienta, odhadnout pro něj vhodnou léčbu a ovlivnit jeho postoj k farmakům, který bývá pro léčbu mnohdy zásadní. Přesto, že farmakoterapie sama o sobě není dostatečná pro efektivní léčbu onemocnění, je naprosto klíčová pro zamezení vzniku relapsu (Libiger, 2002).

Rovněž bylo prokázáno, že kratší trvání neléčeného onemocnění má vztah k lepší odpovědi na farmakoterapii ve vztahu k pozitivním i negativním příznakům, naopak delší trvání neléčené psychózy směřuje k závažnějším příznakům v oblasti negativní symptomatologie a neurokognitivnímu deficitu, k horšímu sociálnímu fungování a nižšímu výskytu remisí (Perkins, Gu, Boteva, & Lieberman, 2005; Penttilä, Jaaskelainen, Hirvonen, Isohami, & Miettunen, 2014).

### 1.5.1. Farmakoterapie

Za nejpoužívanější rozdělení antipsychotik je považováno dělení na klasická neuroleptika a tzv. atypická antipsychotika či antipsychotika II. generace. Zásadní rozdíl mezi těmito skupinami je nepřítomnost tzv. extrapyramidové svalové ztuhlosti, která je typickým vedlejším účinkem klasických neuroleptik, a to díky jinému mechanismu účinku. Atypická antipsychotika mají nižší afinitu k D<sub>2</sub> receptorům a méně ovlivňují nigrostriátální dráhy, skrze které typická antipsychotika navozují motorické vedlejší účinky (Libiger, 2001; Lincová & Farghali, 2007). Je známo, že antipsychotika jsou velice efektivní v potlačení psychotické symptomatologie, jako jsou halucinace a bludy, a to skrze zaměření na D<sub>2</sub> dopaminové receptory. Bohužel toto zaměření má pouze velice malé účinky na jiné oblasti psychopatologie doprovázející schizofrenii, jako jsou negativní symptomy či kognitivní deficit (Hill, Bishop, Palumbo, & Sweeney, 2010; Fusar-Poli et al., 2015), a to i přes slibné výsledky prvotních studií efektu antipsychotik druhé generace. Antipsychotika jako taková tedy neléčí schizofrenii, pouze její psychotické příznaky, stejně jako je tomu i u jiných onemocnění s psychotickými příznaky, jako je bipolární porucha či demence. Z toho důvodu po potlačení psychotických příznaků, u pacientů přetrvávají příznaky reziduální, a to zejména negativní příznaky a kognitivní deficit.

V případě kognice je uváděno, že průměrný deficit v oblasti neuropsychologických testů je 1,5 směrodatné odchylky pod průměrem.

Současná farmaka jsou schopna snížit toto poškození o méně než půl odchyly, což není ani zdaleka dostatečné. Z těchto důvodů se v oblasti farmakologie hledají vhodné způsoby, jak kognitivní deficit ovlivnit. Jako slibné se jeví například možnosti ovlivnění glutamatergního systému, jelikož antagonisté NMDA glutamátových receptorů vyvolávají příznaky schizofrenie společně s její negativní a kognitivní symptomatologií, jak bylo zmíněno výše (Sherin & Marder, 2011). Klinické testy týkající se takto zaměřených antipsychotik jsou však zatím v počátcích a nelze z nich vyvozovat obecné závěry (Papanastasiou, Stone, & Shergill, 2013).

### **1.5.2. Nefarmakologické intervence**

Jak již bylo zmíněno, psychofarmakoterapie pomáhá zamezit relapsům a potlačuje pozitivní příznaky nemoci, další nefarmakologické intervence cílí na pomoc rodinám s vyrovnáním se s dopady onemocnění a reintegraci pacientů do běžného života (Rössler, 2011). Prvotním krokem bývá psychoedukace pacientů i členů rodiny, poučení o závažnosti onemocnění, o principech a důvodech léčebných zákroků. Poté může být započato se samotnou psychosociální intervencí (Libiger, 2001).

Zvláštní význam má zde pracovní terapie, která nejen vede k podpoření sociálního kontaktu a poskytnutí smysluplné aktivity, ale rovněž může vést ke zvýšení pocitu sebevědomí a kvality života. Tyto aspekty jsou pro psychotické pacienty stěžejní, zvláště z důvodu, že se u nich objevuje obava z úbytku intelektových schopností a neschopnosti samostatně fungovat a navrátit se do zaměstnání (Libiger, 2001; Rössler, 2011). Studie poukazují rovněž na vliv psychosociální intervence a rodinné terapie na počet hospitalizací a na průběh onemocnění, kdy je možné snížit počet relapsů až o 20 % v případě, že do terapie jsou zařazeni rodinní příslušníci (Pitschel-Walz, Leucht, Bauml, Kissling, & Engel, 2001). Významnou složkou psychosociální intervence tvoří rovněž psychoedukace, která má výrazné pozitivní účinky na další fungování pacientů a rodinných příslušníků. Psychoedukace široké veřejnosti je významná zejména pro svůj destigmatizační dopad (Bankovská Motlová & Španiel, 2012).

Své místo v léčbě schizofrenie má rovněž nácvik sociálního dovedností. Tento nácvik sice nemá přímý vliv na délku remisí a počet relapsů, zvyšuje však psychosociální fungování pacientů, které je pro návrat do běžného života stěžejní (Kurtz & Mueser, 2008). Z oblasti individuální psychoterapie bývá často zkoumán vliv kognitivně-behaviorální terapie (KBT).

Některé studie poukázaly na efektivitu KBT zejména v oblasti pozitivních symptomů. Méně výrazný efekt byl sledován rovněž na výskyt negativních symptomů a na zlepšení sociálního fungování (Wykes, Steel, Everitt, & Tarrier, 2007; Tarrier, 2005).

V posledních dvou dekadách je velký význam připisován zejména kognitivnímu deficitu a efektivita remediačních programů v této oblasti je intenzivně zkoumána. Značný zájem tuto oblast vychází zejména z úzkého vztahu neurokognitivního profilu pacienta k jeho celkovému fungování. Intervencím kognitivního deficitu se budeme podrobněji zabývat ve třetí kapitole.

## 2. Kognitivní deficit u schizofrenie

Po pojmem kognice obvykle chápeme procesy, které nám zprostředkovávají poznání našeho vnitřního i vnějšího světa pomocí myšlení, zkušenosti a našich smyslů. Ve většině případů jsou do této skupiny zahrnovány schopnosti vnímat, pamatovat si, uvažovat a řešit problémy, verbálně se dorozumět a udržet pozornost (Sternberg, 2002). V případě schizofrenie je často zmiňován tzv. **neurokognitivní deficit**. Neurokognitivní deficit představuje poškození kognitivních funkcí, jež je spojeno s pozorovatelnými změnami na úrovni mozku, které jsou spjaty s neurologickým či psychiatrickým onemocněním (Green, 1998).

Na přítomnost kognitivního či neurokognitivního poškození u schizofrenie upozornil již Emil Kraepelin (1899), který toto onemocnění chápal jako „ranou demenci“ obdobně jako jeho předchůdce Benedict Morel (1852). Kraepelin ve své práci popisoval u svých pacientů deficit v oblasti pozornosti, učení a řešení problémů. Zájem o tuto oblast, jako o jednu z hlavních součástí psychopatologie schizofrenie, vzbuzuje zejména vztah těchto funkcí ke každodennímu fungování člověka, a to ve vztahu k jeho sociálnímu chování a nezávislosti na pomoci druhých (Horan, Harvey, Kern, & Green, 2011). Současné poznatky poukazují na fakt, že neurokognitivní deficit společně s negativními příznaky mají mnohem vyšší vliv na rozličné domény fungování pacienta oproti příznakům pozitivním (Green, 1996), jako jsou halucinace a bludy, které jsou obvykle úspěšně ovlivněny farmaky. Významný vliv má toto poškození na fungování v zaměstnání, v komunitě a na získání nových dovedností a řešení sociálních problémů (McGurk & Meltzer, 2000; Green, Kern, & Heaton, 2004).

### 2.1.1. Velikosti účinku (ES)

V této práci se na mnoha místech věnujeme popisu meta-analytických studií, ve kterých je statistická významnost nálezů popisována pomocí tzv. velikosti účinku (z anglického *effect size* – ES). Nejčastěji je k výpočtu významnosti nálezu používáno Cohenovo *d* či Hedgesovo *g*, Cohenovo *d* je udáváno jako vhodnější pro menší výběrové soubory ( $N < 50$ ) a jejich výpočet se mírně liší, nicméně interpretace výsledků je obdobná (Ellis, 2010). Cohen navrhl toto dělení (1977):

- Malá velikost účinku:  $ES \leq 0,2$
- Střední velikost účinku:  $ES = 0,5$

- Velká velikost účinku:  $ES \geq 0,8$

Pro zjednodušení v textu užíváme pouze zkratku ES, která referuje obecně k velikosti účinku, který může být v konkrétní studii udáván pomocí Hedgesova  $g$  či Cohena  $d$ .

## 2.2. Oblasti deficitu

O existenci kognitivního deficitu u pacientů se schizofrenním onemocněním dnes již není pochyb. Výzkumný zájem o tuto oblast je zřejmý z meta-analýzy z roku 2005 (Fioravanti, Carlone, Vitale, Cinti, & Clare), která identifikovala 1275 studií vydaných v letech 1990 až 2003 zabývajících se kognitivním deficitem u osob se schizofrenií. Tato práce ovšem není jedinou meta-analytickou studií v této oblasti, naopak je jich v dnešní době již celá řada, což nám umožňuje usuzovat s určitou přesností na rozsah tohoto deficitu (např.: Heinrichs, & Zakzanis, 1998; Dickinson, Ramsey, & Gold, 2007; Mesholam-Gately, Giuliano, Goff, Faraone, & Seidman, 2009). Ve většině studií jsou velikosti účinků v jednotlivých doménách kognice uváděny jako střední až velké ( $ES > 0.60$ ), a to zejména v oblasti **zrakové i sluchové pozornosti, psychomotorického tempa, prostorových schopností, obecné inteligence, exekutivních funkcí, jazyka a verbální i neverbální paměti** (Heinrichs, & Zakzanis, 1998).

Obvykle udávaný průměrný neurokognitivní deficit u pacientů se schizofrenií je jedna směrodatná odchylka pod průměrem zdravé srovnávací skupiny (Dickinson et al., 2007). Nejvýraznější deficit je obvykle sledován v případě epizodické paměti a rychlosti zpracování (Fioravanti et al, 2005; Dickinson et al., 2007; Mesholam-Gately, Giuliano, Goff, Faraone, & Seidman, 2009). Někteří z autorů u schizofrenie zaznamenali paměťový deficit tak výrazný, že začali hovořit o tzv. **amnestickém syndromu** u schizofrenie (McKenna, Tamlyn, Lund, Mortimer, Hammond, & Baddeley, 1990). Na druhou stranu existují autoři, kteří s tímto tvrzením nesouhlasí a domnívají se buďto, že selhání v paměťových úlohách je u schizofrenních pacientů dáno deficitem v jiné oblasti kognice, jako je například pozornost (Everett, Laplante, & Thomas, 1989), nebo že deficit není tak rozsáhlý a je akcentovaný v určitých oblastech paměti, jako je například kódování (např. Hartman, Steketee, Silva, Lanning, & McCann, 2003).

Obecně panuje napříč meta-analýzami značná heterogenita, která pravděpodobně plyne z odlišné metodologie studií, a to jak v oblasti metod použitých k měření dané funkce, tak z hlediska výběru experimentální a srovnávací skupiny a zvolených kritérií pro zařazení do meta-analýzy (Fioravanti et al. 2005). Je ovšem rovněž nutné si uvědomit, jak bylo již zmíněno výše, že schizofrenie sama o sobě je velice heterogenní nemocí, a to jak v oblasti etiologie, psychopatologie, průběhu, tak v oblasti reakce na léčbu. Je proto nutné předpokládat určitou míru rozmanitosti, a to jak z hlediska kognitivních domén, které deficit postihuje, tak na úrovni jeho hloubky (Palmer, Dawes, & Heaton, 2009).

Z toho rovněž plyne otázka, zdali je neurokognitivní deficit přítomen u všech pacientů se schizofrenií, či naopak zdali je možné trpět schizofrenií a zároveň nemít narušeny kognitivní funkce (Palmer et al., 2009). Nálezy poukazují na to, že přibližně 15-30 % pacientů vykazuje kognitivní profil v pásmu normy (Allen, Goldstein, & Warnick, 2003; Liu et al., 2006; Leung, Bowie, & Harvey, 2008). Ačkoliv některé studie tvrdí, že pouze 10 % pacientů nemá narušenou ani jednu z kognitivních domén (Palmer, Heaton, Kuck, Braff, & et al, 1997). Podle jiných zdrojů vykazují tito pacienti, přes to, že se pohybují v ostatních kognitivních funkcích v pásmu normy, deterioraci v oblasti rychlosti zpracování informace, obdobně jako pacienti s neurokognitivním deficitem (González-Blanch et al., 2010).

Je však nutno podotknout, že nelze říci, zde nedochází k alespoň k částečnému oslabení kognitivních funkcí (v pásmu normy) i u zbývajících 10-30 % pacientů. Jelikož je obtížné určit premorbidní úroveň fungování pacienta. Existují studie, které upozorňují na lepší výkon pacientů, klasifikovaných jako neuropsychologicky v normě, v metodách spojovaných s premorbidním stavem, tedy v úlohách zaměřených na krystalizovanou verbální inteligenci (Kremen, Seidman, Faraone, Toomey, & Tsuang, 2000). Jako validnější se však jeví studie zkoumající jednovaječná dvojčata, kdy došlo k propuknutí onemocnění pouze u jednoho ze sourozenců, nízký počet těchto studií však znesnadňuje jejich interpretaci a vyvozování obecných závěrů. Jedna ze studií prováděna pod záštitou amerického Národního ústavu duševního zdraví (NIMH) našla mezi 27 pacienty tři, u kterých nedošlo vlivem onemocnění k narušení kognice v porovnání s jejich zdravými dvojčaty (Torrey & Bowler, 1995). Je ovšem otázkou, co nám tyto nálezy říkají, vzhledem k faktu, že odchylky od normy byly nalezeny rovněž u zdravých příbuzných pacientů (Sitskoorn, Aleman, Ebisch, Appels, & Kahn, 2004).

V posledních letech byla v oblasti schizofrenie zkoumána zejména **sociální kognice**, která byla z neurokognitivního deficitu částečně vyčleněna jako samostatná kategorie pro její přímý vztah ke kvalitě života, pracovnímu a sociálnímu uplatnění. Pod pojmem sociální kognice rozumíme mentální operace zodpovědné za správné fungování sociálních interakcí, jako je jejich vnímání, interpretace a adekvátní reagování na chování druhých (Kunda, 1999). Mezi nejčastěji zkoumané oblasti sociální kognice u schizofrenie patří teorie mysli, zpracování emocí, atribuční chyba a sociální vnímání (Horan, & et al., 2011). Zájem o sociální kognici plyne zejména z jejího mediačního vztahu mezi neurokognitivním deficitem a sociálním a pracovním fungování pacientů se schizofrenií (Fett et al., 2011).

### **1.1.1. MATRICS**

V kontextu potřeby rozpoznání neurokognitivního deficitu jako jednoho z významných symptomů schizofrenie, vznikla potřeba identifikování jeho hlavních oblastí a stanovení reliabilních a validních metod jeho měření. Z toho důvodu inicioval americký NIMH vznik MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) (Marder & Fenton, 2004). Snahou MATRICS bylo v první řadě identifikovat vzájemně oddělitelné domény kognitivního deficitu a následně určit spolehlivé metody jejich měření skrze vytvoření standardizované diagnostické baterie (MCCB – MATRICS Consensus Cognitive Battery). Následovně bylo identifikováno celkem šest základních kognitivních funkcí (Nuechterlein et al., 2004) a metod jejich měření, ke kterým byla posléze připojena i oblast sociální kognice (Nuechterlein et al., 2008) viz Tabulka 1.



**Tabulka 1** - Kognitivní domény a příslušné testy MCCB (Převzato a upraveno podle Bezdiček, Nikolai, Michalec, Harsa, & Kališová, 2015).

<i>Kognitivní doména</i>	<i>Test</i>
<i>Rychlost zpracování informace</i>	Test cesty: část A (TMT-A) Krátké vyšetření kognice u schizofrenie (BACS): symboly kódování* Sémantická fluence – zvířata (SF: Zv)
<i>Verbální učení</i>	Hopkinsův verbální test učení (HVLt-R)*
<i>Vizuální učení</i>	Krátký zrakově-prostorový paměťový test (BVMT-R)*
<i>Pracovní paměť:</i> <i>Neverbální</i> <i>Verbální</i>	Wechslerova paměťová škála (WMS-III): Prostorový rozsah Uspořádání čísel a písmen (LNS)*
<i>Myšlení a řešení problémů</i>	Baterie pro neuropsychologické vyšetření (NAB): bludiště*
<i>Pozornost/vigilance</i>	Test zaměřené pozornosti – identické páry (CPT-IP)*
<i>Sociální kognice</i>	Test emoční inteligence (MSCEIT)

\*Testy bez české verze a českých norem.

Baterie MATRICS byla vytvořena zejména se záměrem zhodnotit potenciální efekt psychofarmak na neurokognitivní deficit. Je však nutno podotknout, že byly vybrány pouze ty domény, u kterých lze během klinických testů očekávat změnu. Z toho důvodu byly vyřazeny například obecné verbální schopnosti, které jsou pokládány za rezistentní vůči změně (Lezak, 1995).

Z iniciativy MATRICS vznikl rovněž projekt CNTRICS (The Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia), který se zaměřuje na propojení informací získaných ve výzkumu a jejich následné využití v klinické praxi při léčbě kognitivního deficitu u schizofrenie (Carter et al., 2011).

## 1.2. Průběh deficitu

Pro lepší pochopení schizofrenního onemocnění a kognitivního deficitu s ním spojeného, je velice užitečné zkoumat samotný průběh tohoto poškození. Ačkoliv je zkoumání deficitu před propuknutím onemocnění velmi obtížné, existují studie, které přesvědčivě poukazují na zhoršení kognitivních funkcí již v **premorbidním stádiu** (Woodberry, Giuliano, & Seidman, 2008; Trotta, Murray, & MacCabe, 2015). Premorbidní deficit je obvykle zkoumán na základě výsledků testů specifických schopností, školních znalostí či IQ testů, které byly administrovány před propuknutím schizofrenie, obvykle během základní školy. V roce 2008 byla rovněž publikována meta-analýza na téma premorbidního IQ u pacientů se schizofrenií, která shrnuje poznatky celkem 18 studií (Woodberry et al.). Střední síla efektu ( $ES = -0.54$ ), poukazuje na průměrné snížení intelektových schopností o půl směrodatné odchylky již před samotným propuknutím choroby. Tato síla efektu se rovná jedné polovině efektu sledovaného u chronicky nemocných pacientů (Heinrichs, & Zakzanis, 1998).

Někteří autoři polemizují nad tím, jak je možné tento poznatek interpretovat, zdali vypovídá něco o progresivní povaze onemocnění či spíše upozorňuje na vyšší riziko propuknutí onemocnění při nižší intelektuální kapacitě (Zammit et al., 2004). V rozporu s druhým tvrzením můžeme shledat poznatky longitudinální studie z roku 2002, ve které byly porovnávány výkony dětí, u kterých se v dospělosti rozvinula schizofrenie, napříč čtvrtým, osmým a jedenáctým ročníkem v pěti oblastech Testu základních dovedností (Test of Basic Skills) a Iowa testů vzdělávacího vývoje (Iowa Tests of Educational Development). Ve všech kategoriích byl zaznamenán výkon pod 50. percentilem, avšak v jedenáctém ročníku nastal výrazný pokles a výkon byl signifikantně snížený oproti normě, a to v oblasti čtení a jazyka. Kategorie jazyka se navíc projevila jako postupně se zhoršující v průběhu času (Fuller et al., 2002).

Do jaké míry dochází k poklesu **po samotném propuknutí onemocnění** stále není jasné, jelikož neexistuje dostatečné množství longitudinálních studií, které by tuto změnu popisovaly. Obecně je však zaznamenán signifikantní pokles výkonu kognitivních funkcí u nemocných oproti jejich premorbidnímu stádiu, který je signifikantně nižší rovněž vůči populační normě (Seidman, Buka, Goldstein, & Tsuang, 2006). Signifikantní nárůst deficitu byl pozorován u obecného IQ skóru, který činil přibližně 10 bodů oproti již populačně sníženému premorbidnímu skóre (Seidman et al., 2006).

U specifických kognitivních domén se nálezy rozcházejí a vzhledem k malým vzorkům respondentů (okolo 30 subjektů) nelze vyvozovat konkrétní závěry, ačkoliv rychlost zpracování se jeví jako nejvýrazněji oslabena (Oie, Sundet, & Rund, 2010; Meier et al., 2014). Vzplanutí onemocnění je tedy pravděpodobně spojeno s dodatečným poklesem IQ o jednu třetinu až jednu polovinu směrodatné odchylky (Palmer, Dawes, & Heaton, 2009).

Značný výzkumný zájem je samozřejmě rovněž o oblast **dlouhodobého průběhu deficitu u chronicky nemocných pacientů**. Ačkoliv existuje dlouhá tradice představy schizofrenie jako progredujícího onemocnění spějícího k celkovému úpadku člověka, na což upozorňoval již Bleuler (1911), současné nálezy toto naštěstí nepotvrzují. Zdá se, že po úpadku kognitivních schopností během premorbidního období a následně po první epizodě, se deficit začíná stabilizovat, a i v průběhu let se výrazně neliší oproti změnám ve zdravé populaci (Rund, 1998). Rovněž ve studiích zabývajících se stárnoucí populací pacientů nebyl nalezen výrazný rozdíl v kognitivním úpadku spojeném se zvyšujícím se věkem (Eyler Zorrilla et al., 2000). Meta-analýza longitudinálních studií z roku 2008 (Szoke et al.) poukázala dokonce i na možné zlepšení kognitivních funkcí, ve skutečnosti se však pravděpodobně jedná pouze o vliv nácvičku. Jako nejstabilnější se jeví oblast sémantické verbální fluence.

Výjimku, která popírá stabilitu kognitivního deficitu, tvoří studie zabývající se dlouhodobě hospitalizovanými pacienty (Friedman et al., 2001), u kterých byl zaznamenán výraznější úpadek kognitivních funkcí, než je tomu u zdravé populace. Zde se pravděpodobně projevuje problematický jev chronické institucionalizace (Uggerby, Nielsen, Correll, & Nielsen, 2011).

### **2.2.1. Vliv jiných proměnných**

Stabilita neurokognitivního deficitu u schizofrenie je rovněž zřetelná z jeho částečné nezávislosti na **klinické symptomatologii** onemocnění. Studie se ve většině případů shodují, že vztah mezi pozitivními symptomy (bludy, halucinace apod.) a rozsahem kognitivního poškození je minimální a ve většině případů není významný (Hughes et al., 2002; Nieuwenstein, Aleman, & de Haan, 2001). Zdá se, že výkon v kognitivních testech je však ovlivněn negativními symptomy, jejichž závažnost do určité míry může predikovat rozsah poškození (Hughes et al., 2002; Rodríguez-Sánchez et al., 2008).

Ovšem, jak naznačuje meta-analýza z roku 2001, která shrnuje výsledky z celkem 22 studií, podíl sdílené variance i v případě negativních symptomů je spíše malý až střední (5-10%) (Nieuwenstein, Aleman, & de Haan).

Rovněž můžeme říci, že neurokognitivní poškození nepodléhá fluktuacím, jako je tomu u psychotických symptomů schizofrenie, jejichž intenzita a přítomnost se mění napříč remisemi a relapsy. Naopak rozsah kognitivního poškození se zdá být v čase relativně stabilní (Kurtz, 2005; Horan, & et al., 2011). Co se týče rozdílu mezi chronickými pacienty a pacienty s první epizodou schizofrenie, studie naznačují, že schéma poškození je shodné a deficit se projevuje ve stejných oblastech u obou skupin a liší se pouze mírou intenzity (Mesholam-Gately, Giuliano, Goff, Faraone, & Seidman, 2009). Dá se tudíž předpokládat, že neurokognitivní deficit nelze přičítat pouze chronické povaze onemocnění a dopadům jeho léčby (Horan, & et al., 2011).

### **2.3. Kognitivní deficit jako endofenotyp**

Jak již bylo několikrát zmíněno, schizofrenie představuje onemocnění s výraznou mírou heterogenity, ať už z hlediska symptomatologie, průběhu choroby či reakce na léčbu. Snaha hledání tzv. endofenotypů vyplývá z potřeby snižovat komplexitu onemocnění pomocí jiných nástrojů, než je klasický popis symptomů, které nemusí být pro schizofrenii dostatečně charakterizující (Jablensky, 2011). Schizofrenie, jakožto onemocnění mozku, skrývá za svým fenotypem značné množství genetických a enviromentálních vlivů (Lewis, 2002). Z toho důvodu je takřka nemožné identifikovat veškeré geny spojené s celkovou komplexitou onemocnění. Smyslem identifikace endofenotypu je určení vnitřního, měřitelného fenotypu, který má užší vztah ke genetickým základům symptomů onemocnění (Rao & Charles Gu, 2008). Určený endofenotyp má umožnit redukcii komplexity onemocnění a tím i jeho genetické analýzy (Gottesman & Gould, 2003). Stanovený endofenotyp však musí splňovat základní charakteristická kritéria: být spojen s klinickým onemocněním (ačkoliv nemusí být nutně součástí diagnostických kritérií), být dědičný, být nezávislý na konkrétním stavu nemocného, být přítomen již před propuknutím onemocnění a během remisí. Endofenotyp musí být záznamován ve vyšším měřítku i u jedinců s vysokou pravděpodobností rozvoje psychotického onemocnění, než je tomu u obecné populace (Gottesman & Gould, 2003).

V případě schizofrenie je zvažováno více kandidátů na pozici endofenotypu. Mohou jimi být neurofyziologická specifika, jako je například vlna P300 v případě evokovaných potenciálů, nálezy získané pomocí neurovizuálních technik či neurokognitivní deficit. Charakter kognitivního fungování (jako je například deficit v oblasti verbální paměti či prostorové pracovní paměti) se jeví jako oblast, která do nejvyšší míry splňuje kritéria uvedená výše (Jablensky, 2011). Významná bývá zejména stálost tohoto poškození napříč onemocněním, která nebývá natolik charakteristická pro jiná neuropsychiatrická onemocnění (jako je například bipolární porucha) (Burdick, Goldberg, Harrow, Faull, & Malhotra, 2006). Rovněž byl neurokognitivní deficit úspěšně popsán u nejbližších příbuzných nemocných se schizofrenií, jak poukazuje meta-analýza celkem 58 výzkumných studií. Ta potvrdila deficity u zdravých příbuzných o malém až středně velké efektu účinku napříč různými kognitivními doménami (Snitz, 2006). Nejvýraznější deficit byl nalezen v oblasti verbálního učení, vigily, prostorových schopností a kategorické fluence.

Rovněž základem pro označení neurokognitivního deficitu za endofenotyp schizofrenie je již zmiňovaná metanalýza provedena na 204 studiích **potvrzující pervazivní povahu tohoto poškození**, tedy fakt, že žádná z testovaných kognitivních domén se nejeví jako nenarušena chorobou (Heinrichs, & Zakzanis, 1998).

#### **2.4. Neurokognitivní deficit jako diagnostické kritérium**

Při revizi diagnostického manuálu DSM-V bylo zvažováno rovněž začlenění kognitivního deficitu jako kritéria ke stanovení diagnózy schizofrenie. Keefe (2008, s.22) konkrétně navrhl následující znění: *„úroveň kognitivního fungování poukazující na konzistentní závažné poškození a/nebo na jeho významný úbytek oproti premorbidní úrovni s ohledem na pacientovo vzdělání, rodinné a socioekonomické pozadí.“*

O kognitivní deficitu u schizofrenie je zmínka již v DSM-IV-TR (2000), nikdy však toto poškození nebylo považováno za základní symptom onemocnění potřebný ke stanovení diagnózy. Hlavním přínosem zahrnutí do diagnostických manuálů DSM-V a MKN-11 by měla být lepší schopnost diferencovat schizofrenii, či schizoafektivní poruchu od afektivních psychóz, zejména pak bipolární poruchy (Keefe, 2008). Právě tato specifita poškození je hojně diskutována, a to zejména z hlediska rozsahu poškození a jeho nezávislosti na klinické symptomatologii.

**Deficit u pacientů se schizofrenií se jeví oproti bipolární poruše jako prohloubenější, a to přibližně o jednu polovinu směrodatné odchylky.** Výkon pacientů se schizofrenií byl navíc významně horší i v případě párování pacientů na základě demografických charakteristik a klinických symptomů (Krabbendam, Arts, van Os, & Aleman, 2005). Faktem ovšem zůstává, že kognitivní profil jako takový je v případě obou onemocnění shodný a **rozdíl v deficitu je pouze na kvantitativní úrovni**, čemuž nasvědčuje i meta-analýza z roku 2013 (Vöhringer et al.). Z těchto důvodů se nedá říci, že by tento deficit byl charakteristický pouze pro schizofrenii, a tudíž ani dostatečně diskriminujícím kritériem (Bora, 2016).

V případě bipolární poruchy se deficit zdá být do značné míry ovlivněn klinickým stavem pacienta (Gorp, Altshuler, Theberge, Wilkins, & Dixon, 1998), což neplatí v případě pacientů se schizofrenií, jejichž neurokognitivní deficit se jeví jako nezávislý na konkrétních příznacích psychózy (Hughes et al, 2002). Je proto zvažováno, zdali vývojový aspekt a nezávislost na klinickém stavu není hlavní rozlišujícím znakem mezi těmito onemocněními. Avšak dnes již existují i studie, které poukazují na přítomnost premorbidního deficitu rovněž u pacientů s bipolární poruchou (přestože v nižší míře, než je tomu v případě schizofrenie) (Seidman et al., 2013) a rovněž u eutemických pacientů (=pacientů s normální náladou) (Torres, Boudreau, & Yatham, 2007), tudíž se rozdíly mezi schizofrenií a bipolární poruchou v této oblasti do jisté míry stírají. Tyto nedostatky v oblasti diferenciací vedly k nezahrnutí tohoto kritéria v 5.revizi DMS (Tandon et al., 2013).

## **2.5. Vliv psychofarmak**

### **2.5.1. Antipsychotika první generace**

Příchod antipsychotik první generace (neboli typických antipsychotik) v 50. letech přinesl výraznou změnu v léčbě schizofrenie, jelikož vedl k významné redukci pozitivních příznaků onemocnění společně se snížením množstvím relapsů (Davis & Casper, 1977). Typická antipsychotika s sebou ovšem nesla rovněž daň v podobě negativních vedlejších účinků na motorický systém. Principem působení typických antipsychotik je blokáda D<sub>2</sub> dopaminových receptorů, což se při léčbě může projevit rovněž extrapyramidovou ztuhlostí a **negativním dopadem na vyšší kognitivní funkce.**

Typická antipsychotika tudíž nejenže nejsou schopna neurokognitivní deficit zmírnit, ale mohou jej přímo navozovat či prohlubovat skrze působení na dopaminové receptory, jak bylo prokázáno na zvířecích modelech (Arnsten, Cai, Goldman-Rakic, & Steere, 1995), a později i na pacientech se schizofrenií. Nejvýraznější dopad byl zaznamenán v případě pracovní paměti, rychlosti zpracování informací a motorických dovedností (Purdon, Woodward, Lindborg, & Stip, 2003; Reilly, Harris, Keshavan, & Sweeney, 2006).

### 2.5.2. Antipsychotika druhé generace

Atypická psychotika vnesli novou naději pro intervenci kognitivního deficitu u pacientů se schizofrenií. Od typických antipsychotik je odlišuje zejména nižší výskyt extrapyramidových vedlejších účinků. Farmaka z této skupiny spojuje kromě působení na D<sub>2</sub> dopaminové receptory rovněž ovlivnění 5-HT<sub>2A</sub> serotoninových receptorů (Hill, Bishop, Palumbo, & Sweeney, 2014). Prvotní výsledky klinických studií se zdály být nadějně, jak naznačuje i metaanalýza 15 studií z roku 1999 poukazující na výrazné kognitivní zlepšení spojené s léčbou atypickými antipsychotiky oproti antipsychotik první generace (Keefe, Silva, Perkins, & Lieberman, 1999). Tato studie však pracovala s 12 nezaslepenými studiiemi a pouze s třemi dvojitě zaslepenými studiiemi. Novější metaanalýza (obsahující 27 nezaslepených a 14 dvojitě zaslepených studií) již tak značný rozdíl mezi prvními a druhými antipsychotiky nepotvrdila a síla účinku se značně snížila (0.00-0.24). Ovšem efekt před a po léčbě v rámci skupiny atypických antipsychotik byl vyšší (0.17-0.46) (Woodward, Purdon, Meltzer, & Zald, 2005).

Při interpretaci je však nutné mít na paměti, že tyto prvotní studie jsou do značné míry zatíženy určitými dalšími metodologickými nedostatky mimo nižší poměr dvojitě zaslepených studií. Ve většině případů se jedná o tzv. **switch design**, kde je efekt měřen u pacientů ve chvíli, kdy užívají typická antipsychotika a následně po změně medikace na antipsychotika 2.generace (Hill, Bishop, Palumbo, & Sweeney, 2014). V případě, že pacienti užívali vysoké dávky typických antipsychotik a poté přestoupili na nižší dávky nových antipsychotik, mohl být sledovaný efekt pouze dokladem negativních vedlejších účinků antipsychotik 1.generace, které mohou vést ke zhoršení kognice a motorických dovedností (Carpenter & Gold, 2002).

Navíc v případě terapie pomocí typických antipsychotiky jsou negativní vedlejší účinky v podobě extrapyramidové svalové ztuhlosti často vyvažovány pomocí **anticholinergní medikace**, která prokazatelně vede ke snížení kognitivního výkonu, a to zejména v oblasti paměti, učení, pozornosti a exekutivních funkcí (Ogino, Miyamoto, Miyake, & Yamaguchi, 2014).

Dalším problémem je rovněž efekt učení, který je nutně přítomen u většiny z uvedených studií, jelikož nebylo využito srovnávací skupiny, se kterou by mohl být **efekt tréninku** porovnán. Studie z roku 2007 (Goldberg et al.) potvrzuje, že tento efekt může být velmi výrazný. Autoři zde porovnali výsledky 104 pacientů v 19 kognitivních testech před a po léčbě atypickými antipsychotiky s výkonem 84 zdravých dobrovolníků. Zlepšení u zdravých osob ( $ES=0.33$ ) bylo téměř identické se změnou výkonu u pacientů ( $ES=0.36$ ), což svědčí o významném efektu učení.

Můžeme tedy říci, že ačkoliv se prvotní klinické studie jeví velmi optimisticky, v případě zaměření na dvojitě zaslepené studie byl efekt značně snížen. Při respektování dalších metodologických nedostatků a efektu učení, vliv antipsychotik 2. generace na kognitivní výkon takřka vymizel (Hill, Bishop, Palumbo, & Sweeney, 2014). Zdá se tedy, že psychofarmakologie nám v současné době není schopna poskytnout vhodný nástroj k ovlivnění neurokognitivního deficitu, a je proto nutné zabývat se rovněž možnostmi nefarmakologické intervence v této oblasti.



### 3. Paměťový deficit u schizofrenie

Paměť představuje jeden ze základních kognitivních procesů, který je tvořen třemi základními mechanismy: kódováním, uchováním a vybavením. Kódování zahrnuje vstup senzoricke informace, která je převedena do podoby mentální reprezentace. Následuje proces retence neboli uchování zakódované informace v paměti. Uchování informace probíhá pomocí konsolidace, což je neustálý proces, který může být ovlivněn volnými vlastnostmi a je podpořen při znovuvybavení kódované informace. Proces vybavení poté zahrnuje schopnost vyvolání mentální reprezentace, která je v paměti uložena. Paměť nám tudíž umožňuje v přítomnosti využít informace, které na nás působily v minulosti, a tím tvoří velmi zásadní součást našich psychických procesů (Sternberg, 2002).

#### 3.1. Deklarativní paměť

Při popisování paměti můžeme použít různorodá dělení. Pro účely této práce se jeví jako vhodné využít dělení popsané Larrym Squirem, který rozlišil dlouhodobou paměť na paměť deklarativní a nedeklarativní. **Deklarativní paměť** zahrnuje dva hlavní systémy – epizodickou a sémantickou paměť, **nedeklarativní či implicitní paměť** tvoří procedurální dovednosti, priming, klasické podmiňování a neasociativní učení (Squire, 1992). Fungování deklarativní paměti je úzce spjato s oblastí hippokampu, jehož narušení vede k deficitu v oblasti paměti deklarativní, nikoliv však procedurální (Rockland, 2000). Tento poznatek byl jako první doložen na známém případě **pacienta H.M.** Pacientovi H.M. byly, se záměrem vyléčení farmakoresistentní epilepsie, chirurgicky odstraněny dvě třetiny hippokampu a další oblasti mediálních temporálních laloků, jako například enthorinální kůra či část amygdaly. Tento zásah vedl k neschopnosti H.M. vytvářet nové deklarativní vzpomínky, jeho pracovní paměť a schopnost procedurálního učení však narušena nebyla (H.M. se dokázal naučit například zrcadlové kreslení) (Schmolck, Kensinger, Corkin, & Squire, 2002). Tyto nálezy podpořily teoretické poznatky o oddělitelnosti explicitní a implicitní paměti.

V této práci je hlavní oblastí zájmu paměť deklarativní, a to zejména proto, že deficit v této oblasti je u zkoumané skupiny rozsáhlejší a téma praktické části se vztahuje primárně k fungování epizodické a sémantické paměti. Tyto dva systémy od sebe odlišil jako první Endel Tulving (1972).

Podle něj je **epizodická paměť** systémem, který shromažďuje informace o událostech společně s jejich časovými (kdy se uskutečnily) a prostorovými (kde se uskutečnily) charakteristikami. Takto shromážděné informace jsou v paměti ukládány v autobiografickém kontextu k již uloženým informacím. Na druhou stranu, **sémantická paměť** shrnuje naše organizované vedomosti o slovech a jejich významech, společně se vztahy, které k sobě mají, a pravidly, která jsou nutná k tomu, abychom s nimi mohli manipulovat. Sémantická paměť tedy tvoří základ pro naši práci s jazykem. Zahrnuje naše poznatky o světě a neosobní fakta, které si nevybavujeme v konkrétním časovém kontextu. Na rozdíl od systému epizodické paměti, naše sémantická paměť není do takové míry náchylná k neúmyslnému narušení či ztrátě informace.

Tulving (1989) se zaměřil na rozdíl mezi epizodickou a sémantickou pamětí na základě jejich odlišných neurologických korelátů. Poukázal na význam **frontálního laloku** pro vybavení kontextuální informace „kdy“ v případě epizodické paměti. Zdali se však jedná skutečně o dva oddělené systémy či zdali je epizodická paměť pouze specifickým podtypem paměti sémantické není zcela zřejmé (Sternberg, 2002).

Ačkoliv Tulving původně prohlásil, že epizodickou paměť využíváme v okamžiku, kdy si vybavujeme naučený seznam slov, v jeho pozdějších pracích tento pohled modifikoval. Dle jeho názoru se jedná o epizodickou paměť v okamžiku, kdy si na danou informaci „vzpomínáme“ (z anglického „remember“) a naopak pokud danou informaci jednoduše „víme“ (z anglického „know“), jedná se o paměť sémantickou (Tulving, 1989). Otázkou ovšem zůstává, zdali si při vybavení seznamu slov, který nám byl předložen, slova z něj pamatujeme, či je pouze víme. Autoři se obecně přiklánějí spíše k možnosti první. Na druhou stranu, považovat učení se nesouvisejících seznamů slov za vzpomínky uchované společně s kontextuálními informacemi (kde a kdy se událost stala) se také nejeví jako přesné.

Jako nápomocné se nám mohou jevit studie zkoumající neurální koreláty epizodické paměti. Ta je zásadně narušena u pacientů s poškozením mediálního temporálního laloku (zejména hippocampu), u kterých však typicky nesledujeme deficit v oblasti paměti sémantické (Bayley, Hopkins, & Squire, 2006). Rozsah poškození temporálního laloku má navíc úzký vztah k výkonu v úloze vyžadující zapamatování si seznamu slov (Fernaes, Julin, Almqvist, & Wahlund, 2013).

Naopak deficit sémantické paměti se odráží ve vyšší míře v poškození mozkové kůry (neokortexu), jak můžeme pozorovat u sémantické demence, u které dochází k její degeneraci zejména v oblasti anterolaterálního temporálního laloku (spodní a střední spánkový gyrus) (Greenberg & Verfaellie, 2010).

Obecně se zdá, že deklarativní paměť tvoří dva vzájemně oddělitelné systémy, které se však do určité míry vzájemně ovlivňují. Systém epizodické paměti usnadňuje ukládání nových sémantických informací, a naopak sémantické informace mohou zjednodušit uchování informací epizodických. Obdobně mohou vzpomínky v epizodické paměti ulehčit vybavení faktických znalostí (Greenberg & Verfaellie, 2010). Odlišnost těchto dvou systémů, ale i jejich vzájemnou míru propojenosti, bychom měli mít na paměti nejen při interpretaci výsledků studií týkajících se deficitu epizodické a sémantické paměti, ale rovněž při aplikaci těchto poznatků v oblasti kognitivní remediaci.

Pro popis paměťového deficitu u pacientů se schizofrenií je nutné krátce se zabývat specifiky procesu kódování informace. Vstupní informace mohou být do dlouhodobé deklarativní paměti ukládány pomocí procesu konsolidace. **Konsolidace** představuje proces vytváření spojení mezi novými informacemi a informacemi již uchovanými. Proces konsolidace můžeme podpořit, pokud využíváme určité kódovací či konsolidační strategie. Jedním z typických způsobů je **memorování**, neboli opakování konkrétních položek bez vytváření dalších asociací mezi nimi. Mezi další strategie může být řazena **organizace informací**, která může být aplikována například pomocí kategorizace (pokud si máme zapamatovat určitou sadu slov, tak si konkrétní slova můžeme rozdělit do skupin na ovoce, nábytek apod.). Je však možné využít i sofistikovanější metody, jako jsou **interaktivní představy**, kdy si slova spojujeme do jednoho vizuálního obrazu, který může vzájemně interagovat. Obecně známá je rovněž **metoda míst** neboli **metoda loci**, ve které si položky, které si máme zapamatovat, asociujeme s konkrétními místy v oblasti, kterou dobře známe (např. je rozmístíte po svém domě) (Sternberg, 2002).

### 3.1.1. Metodologie zkoumání deklarativní paměti

Jak již bylo zmíněno výše, koncept epizodické a sémantické paměti nelze vždy snadno rozlišit. Z toho důvodu není zcela jednoznačné, jak je možné zkoumat deficit v těchto oblastech z hlediska neuropsychologie, tedy v laboratorních a standardizovaných podmínkách.

Deficit v oblasti epizodické paměti je u pacientů se schizofrenií obvykle hodnocen na základě úloh, ve kterých mají osoby za úkol si volně vybavit či rozpoznat seznam slov, který jim byl předložen (Danion, Huron, Vidailhet, & Berna, 2007). Jedná se tedy o různé formy paměťových testů učení. Epizodická paměť však může být rovněž zkoumaná pomocí verbalizovaných příběhů, jako je tomu například u subtestu WMS-III Logická paměť (Wechsler, 2011). Za nástroj ke stanovení poškození neverbální epizodické paměti bývají ve většině případů považovány kresebné metody, jako je například Rey-Osterriethova komplexní figura (Heinrichs, & Zakzanis, 1998). Dle některých autorů je pro odlišení metod měření epizodické paměti od metod zkoumajících paměť pracovní postačující dodržení dvou základní kritérií: **respondentům musí být předloženo k zapamatování alespoň 10 položek, nebo musí být mezi kodováním a vybavením informace přítomna prodleva, při které je subjektům zabráněno, aby udrželi informaci v pracovní paměti** (Montoya et al., 2006).

V případě sémantické paměti se setkáváme zejména s testy, které se soustřeďují na slovní zásobu a rozpoznání předmětů. Patří sem: testy pojmenování, kde respondent musí sdělit název konkrétního předmětu; přiřazení obrázků ke slovu (z anglického „*word-picture matching*“), kde je úkolem respondenta spojit obrázek předmětu s jeho názvem; či verbální fluence, kde je úkolem respondenta vyjmenovat za jednu minutu co nejvíce slov z určené kategorie. Patří sem rovněž úlohy týkající se kategorizace či sémantické asociace, kde je úkolem participanta spojovat obrázky, které spolu mají něco společného (Doughty, & Done 2009).

### **3.2. Deficit epizodické paměti**

Na základě celé řady studií vzniklo několik meta-analýz, které úspěšně potvrdily, že u osob se schizofrenií existuje rozsáhlé poškození v oblasti epizodické paměti měřené pomocí výkonu v úlohách týkajících se schopnosti vybavit si či rozpoznat předložený materiál. Velikost účinku byla zaznamenána střední až velká (Aleman, Hijman, de Haan, & Kahn, 1999; Heinrichs, & Zakzanis, 1998; Pelletier, Achim, Montoya, Lal, & Lepage, 2005). Co se týče specifických úloh zaměřujících se na verbální epizodickou paměť, selhávají pacienti se schizofrenií v úkolech zahrnujících zapamatování seznamů slov či opakování příběhů, tedy logicky strukturované verbální informace. Ke zkoumání vizuoprostorové paměti jsou typicky využívány úlohy zahrnující vybavení abstraktních figur (jako je například Rey-Osterriethova komplexní figura).

Rozsah poškození se liší na základě typu metod, které jsou k jeho měření používány. Rozsáhlá meta-analýza pocházející z roku 1999 (Aleman et al.), ve které autoři analyzovali výsledky 70 studií, se zaměřila na schopnosti volného vybavení, vybavení s nápovědou nebo rozpoznání verbálního či neverbálního materiálu uloženého v dlouhodobé paměti a na deficit v oblasti krátkodobé paměti. Výsledky ve všech testovaných oblastech prokázaly signifikantní rozdíly mezi výkonem experimentální a srovnávací skupiny. V oblasti dlouhodobé paměti byla velikost účinku rozsáhlejší, než tomu bylo u paměti pracovní (měřené pomocí opakování čísel). Dle autorů je pro osoby se schizofrenním onemocněním jednodušší vyvolat si informace z epizodické paměti za pomoci nápovědy, ale i v tomto případě je schopnost vybavení signifikantně zhoršena oproti skupině srovnávací. Obdobná situace nastává v případě vybavení si informace na základě rozpoznání. Schopnost rekognice je podle autorů výrazně méně poškozena ( $ES=0,64$ ) oproti volnému vybavení ( $ES=1,20$  pro oddálené vybavení a  $ES=1,27$  pro vybavení okamžité). Deficit v oblasti epizodické paměti autoři zaznamenali jak u verbálního, tak neverbálního materiálu, a to jak pro okamžité, tak i oddálené vybavení. Rozdíl ve výkonu při volném vybavení a rozpoznání může, dle autorů, poukazovat na deficit v oblasti vybavení společně s obtížemi s efektivním ukládáním informací.

Právě skutečnost, že rekognice se jeví v některých studiích jako méně postižená oblast, podporuje koncept **hypotézy deficitu vybavování** („retrieval-deficit“) u schizofrenie, který byl předložen Baumanem a Murrayem (1968). Výsledky týkající se vybavení s nápovědou a rekognice u osob se schizofrenií však nejsou jednoznačné. I v případě využití vhodné nápovědy pacienti často nejsou schopni lépe si zapamatovat sémanticky organizované seznamy oproti neorganizovaným. Tato skutečnost může poukazovat spíše na výrazný deficit v oblasti kódování (Brébion, Amador, Smith, & Gorman, 1997). Variabilita výkonu v rekognici závisí podle některých studií na typu prezentovaného podnětu, kde se rekognice figurálních stimulů u pacientů jeví jako více narušena v porovnání s rekognicí verbálního materiálu (Pelletier, Achim, Montoya, Lal & Lepage, 2005).

Ani **oblast retence informace** se nejeví jako klíčová v systému epizodické paměti (Danion et al., 2007). Fakt, že některé studie upozorňují na to, že pacienti jsou schopni uchovat signifikantně menší množství informací po delší časový úsek než kontrolní skupina, může být způsobeno tím, že skupiny nebyly párovány na základě počátečního výkonu ve vybavnosti (Gold, Rehkemper, Binks, Carpenter, Fleming, Goldberg, & Weinberger, 2000).

Zdá se tedy, že zásadní je poškození **procesu kódování informace**. Tato hypotéza byla postulována již v roce 1978 na základě výzkumu, ve kterém se ukázalo, že **pacienti se schizofrenií nebyli schopni spontánně organizovat materiál, který jim byl předložen k zapamatování** (Koh & Peterson, 1978). Tento poznatek potvrdil i Gsottschneider et al. (2011), kteří zjistili, že pacienti se schizofrenií mají nižší tendenci používat sémantickou kategorizaci při zapamatování seznamů slov. Pacienti si typicky pamatují položky v seznamu na základě pořadí, ve kterém jsou slova prezentována. Tento způsob kódování označil Brébion et al. (2000) jako „**povrchní zpracování**“ oproti „**zpracování hlubokému**“, které se soustřeďuje i na významnější charakteristiky slov, než je pouhé pořadí na seznamu (např. na příslušnost ke konkrétní kategorii). Přesto, že pacienti často projevují obtíže ve schopnosti využít efektivních mnemotechnických strategií, v případě, že jsou jim takové strategie implementovány zvenčí, jsou schopni z nich profitovat stejně jako zdravé osoby (Bonner-Jackson & Barch, 2011). Je ovšem nutné zmínit, že pro kognitivní kontrolu a schopnost efektivně organizovat kódovaný materiál má zásadní význam rovněž správné fungování exekutivních funkcí (Taconnat et al., 2006).

### **3.3. Deficit sémantické paměti**

V oblasti sémantické paměti není odpověď natolik jednoznačná. Musíme mít však na paměti, že deficit deklarativní paměti se nedá jednoduše rozdělit na oblast epizodické a sémantické paměti. Je zřejmé, že se jedná o konstrukty pouze teoretické, které se v praxi do značné míry prolínají a vzájemně ovlivňují, jak je uvedeno výše.

Prvotní úvahy o tom, že sémantická znalost je u schizofrenního onemocnění omezena, vycházejí z poznatků, že pacienti se schizofrenií mají obtíže v oblasti rozvolňování asociací, třídění a kategorizaci (např. Cutting, David, & Murphy, 1987). K zachycení sémantické paměti se využívá široké množství úloh a každá z nich akcentuje kromě sémantické paměti i další oblast kognice. Tradičně se setkáváme s kategorizací testů na testy pojmenování, přiřazení obrázku konkrétnímu slovu (word-picture matching), sémantické asociace, verbální fluence, kategorizace a sémantický priming (Doughty, & Done, 2009). Některé z těchto úloh kladou značné požadavky na fungování exekuce, jako například verbální fluence (Hagoort, 1997). Další úlohy vyžadují značné zapojení pracovní paměti či fonologických procesů (Doughty, & Done 2009). Při interpretaci výsledků bychom toto měli vždy mít na paměti.

Za jednu z nejjednoznačnějších metod zkoumání sémantické paměti je považováno pojmenování obrázků. Právě v této úloze se ukazuje, že pacienti skórují signifikantně hůře než zdraví jedinci. Rozsáhlý je rovněž efekt v úlohách verbální fluence, a to jak v případě fonetické, tak kategorické fluence. Na základě rozsáhlé meta-analýzy můžeme říci, že v případě úloh týkajících se přiřazení slov k obrázkům a sémantické asociace dosahuje deficit u pacientů střední velikosti účinky. Na druhou stranu v případě sémantické kategorizace a primingu je velikost účinku malá (Doughty, & Done, 2009).

Právě problematika verbální fluence je v kontextu schizofrenie hojně diskutována. Hlavní zájem plyne z otázky, zdali výkon v úloze verbální fluence u pacientů zachycuje deficit v oblasti sémantické paměti či poškození exekutivních funkcí. Doughty a Done se snaží tuto otázku zodpovědět pomocí různých způsobů analýzy výkonu ve verbální fluenci. Autoři rozlišují dva procesy účastníci se na výkonu ve verbální fluenci: shlukování (clustering) a přecházení (switching) mezi těmito shluky. Zjištění deficitu nejen v oblasti shlukování, ale zejména i v oblasti přecházení mezi shluky, podle autorů poukazuje na vliv poškození exekutivních funkcí na verbální fluenci (Doughty, & Done, 2009).

O ujasnění této problematiky se však pokusila rovněž studie z roku 2014. Pomocí zahrnutí úlohy týkající se specificky exekutivní verbální fluence (řazení zvířat od nejmenšího po největší) autoři zjistili, že při kontrole deficitu exekutivních funkcí, zůstává zjevný deficit v oblasti sémantické fluence (Neill, Gurvicha, & Rossella). Toto zjištění by mělo v kontextu předchozích studií poukazovat na přítomnost deficitu sémantické paměti u pacientů se schizofrenním onemocněním. Není však pochyb o tom, že v této oblasti je potřeba rozsáhlejšího výzkumu a vytvoření dalších meta-analýz k tomu, abychom mohli pronést jednoznačný verdikt. Hlavním důvodem je, že neexistuje dostatek studií, které by kontrolovaly všeobecné intelektové schopnosti pacientů a jejich vliv na výkon v těchto úlohách, a to zejména proto, že součástí většiny inteligenčních testů jsou rovněž subtesty vyžadující výkon v oblasti sémantických znalostí (Doughty, & Done, 2009).

### **3.4. Deficit pracovní paměti**

Specifický kognitivní konstrukt, se kterým se často setkáme u pacientů se schizofrenií, představuje pracovní paměť. Můžeme ji chápat jako spojení mezi dlouhodobou a krátkodobou pamětí.

Pracovní paměť nám umožňuje udržení informace po krátký časový úsek určený k jejímu zpracování. V některých případech je pojem krátkodobá a pracovní paměť zaměňován (Sternberg, 2002). Typickým rozlišením mezi těmito dvěma konstrukty bývá to, že pracovní paměť nám umožňuje s informacemi manipulovat, naopak krátkodobá paměť je určena pouze k retenci informace (Baddeley, 1992). Pro lepší porozumění deficitu pracovní paměti u pacientů se schizofrenií je nutné uvést **čtyři hlavní komponenty** tohoto konstruktů, které popsal Allan Baddeley (1992):

- **Vizuospaciální náčtrník** – zajišťuje uchování vizuálních informací.
- **Fonologická smyčka** – představuje náš „vnitřní hlas“, který nám umožňuje přehrávání dané informace v hlavě a zabraňuje tak jejímu vyhasínání.
- **Centrální exekutiva** – je nadřazená výše uvedeným komponentám. Koordinuje a ovládá podřízené systémy a zaměřuje pozornost.
- **Epizodický zásobník** (byl přiřazen Baddeleym až v roce 2000) – umožňuje integrování a krátkodobé udržení multimodálních informací.

V případě schizofrenie jsou nejkonzistentnější nálezy týkající se poškození v **oblasti centrální exekutivy** (Barch & Ceaser, 2012). Vychází zejména z faktu, že deficit v pracovní paměti u pacientů není smyslově specifický (tedy zaměřen buď na vizuální, nebo zvukové informace) (Lee & Park, 2005). U fonologické pracovní paměti byla pozorována rozsáhlá velikost účinku deficitu ( $ES=0,5-1,44$ ), obdobně jako u vizuospaciální pracovní paměti ( $ES=0,51-1,29$ ) (Forbes, Carrick, McIntosh, & Lawrie, 2009). Tudíž poškození nemůže být jednoduše přisouzeno deficitu vizuospaciálního náčtrníku či fonologické smyčky. Rovněž je tento deficit spjat s funkcemi, které jsou typicky přisuzovány centrální exekutivě, jako je manipulace (Kim, 2004) či koordinace a integrace duálních úkolů (Smith, Eich, Cebenoyan, & Malapani, 2011).

#### 3.4.1. Vliv dalších domén

Je zřejmé, že paměťové schopnosti jsou ovlivněny dalšími kognitivními doménami, a že deficit v této oblasti může být důsledkem poškození v jiné oblasti. Jako jeden z možných prediktorů výkonu v paměťových testech se může nabízet **pozornostní složka** kognice. Na základě výzkumů se však ukazuje, že její vliv pravděpodobně není tak zásadní (Brébion et al., 2000).



Selektivní pozornost může u pacientů se schizofrenií ovlivňovat výkon v paměťových testech v případě povrchního zpracování (viz výše) nikoliv však v případě hlubokého, sémantického zpracování informace.

Jako zásadní se ovšem jeví oblast **rychlosti zpracování informací**. Rychlost zpracování má vliv jak na povrchní, tak hluboké zpracování kódovaného materiálu. Navíc v případě, kdy byl u pacientů kontrolován výkon na základě výkonu v testech rychlosti zpracování, nebyl výkon v testech krátkodobé a dlouhodobé verbální paměti signifikantně odlišný oproti skupině zdravých osob. Možným vysvětlením může být význam opakování kódované informace v rámci fonologické smyčky (Baddeley, Lewis, & Vallar, 2007), kdy osoby s vyšší rychlostí zpracování informací jsou schopny zopakovat kódovaný materiál vícekrát, naopak v případě nižší mentální rychlosti si respondenti nemusí stihnout informace zopakovat ani jednou (Brébion et al., 2000). Rychlost zpracování se navíc zdá být velmi zásadním mediátorem mezi deficitem verbální paměti a psychosociálním fungováním pacientů se schizofrenií (Ojeda, Peña, Sánchez, Elizagárate, & Ezcurra, 2008). Tento vztah je velmi významný pro klinickou práci, oblast remediací a také pro interpretaci teoretických poznatků týkajících se kognitivního deficitu u této populace. Rovněž je nutné zmínit, že na základě meta-analýzy z roku 2007 je oblast rychlosti zpracování informací poškozena u pacientů se schizofrenií výrazněji než oblast deklarativní paměti ( $ES=-1,57$ ) (Dickinson et al., 2007). V tomto kontextu je důležité zmínit, že pro oblast rychlosti zpracování informací je významný typ užívaných antipsychotik. V případě antipsychotik I. generace je předpokládáno zásadní snížení rychlosti zpracování oproti pacientům užívajícím atypická antipsychotika, u kterých je pozorován mírnější dopad vedlejších účinků (Morrens, Hulstijn, & Sabbe, 2008).

### **3.5. Paměťový deficit a psychosociální fungování**

Jedna z prvních studií, která se zabývá vztahem neurokognitivního deficitu a jeho dopadu na každodenní fungování pacienta pochází z roku 1996 (Green). Autoři analyzovali výsledky z celkem 17 studií, které se zabývaly různými oblastmi fungování a jejich vztahem k neurokognitivnímu deficitu jako jeho možného prediktoru. Byly identifikovány tři hlavní kategorie fungování: fungování v komunitě, řešení sociálních problémů a získávání dovedností. Přes značnou heterogenitu studií, bylo zjištěno, že oblast **verbální paměti má významný vztah ke všem mapovaným oblastem každodenního fungování**. Verbální paměť se tedy jeví jako velmi zásadní prediktor úspěšného psychosociálního fungování pacientů se schizofrenií.

Novější studie potvrzují silný vztah mezi verbální pamětí a každodenním fungováním, zdůrazňují však rovněž další aspekty neurokognice, jako je **psychomotorické tempo** či **slovní zásoba** (Tabarés-Seisdedos et al., 2008). Jako podstatný se jeví rovněž mediační vztah mezi verbální pamětí a rychlostí zpracování informací, který je uveden výše (Ojeda et al., 2008). V posledních letech je však zdůrazňován význam **sociální kognice**, která je rovněž značně narušena v případě pacientů se schizofrenií a působí jako významný mediátor mezi neurokognitivním deficitem a psychosociálním fungováním (Schmidt et al., 2011). Některé oblasti sociální kognice, jako je například teorie mysli, mohou mít dokonce silnější vztah k úspěšnému fungování v komunitě, než je tomu v případě neurokognice (Fett et al., 2011).

### 3.6. Neurologické koreláty deficitu paměti

Epizodická paměť je typicky spojena s fungováním **mediálního temporálního laloku** a specificky s oblastí hippocampu, jak již bylo zmíněno výše (Bayley, Hopkins, & Squire, 2006; Heckers, 2001). Rovněž bylo řečeno, že fungování těchto oblastí bývá typicky narušeno v případě schizofrenního onemocnění (Arnold, 1997).

Specifickou oblast mediálního temporálního laloku s úzkým vztahem k hippocampu představuje **entorhinální kůra**. Entorhinální kůra je umístěna v rostrální části ventromediálního temporálního laloku a je součástí anteromediálního parahipokampálního gyru (Insausti, Juottonen, Soininen, Insausti, Partanen, Vainio, Pitkänen, 1998). Regulací mnoha interakcí mezi mozkovou kůrou a limbickým systémem má klíčový význam pro paměťové procesy, asociativní učení a prostorovou navigaci a je považována za hlavní vstup polysenzorických informací z mozkové kůry do hippocampu (Pruessner, Köhler, Crane, Pruessner, Lord, Byrne, Evans, 2002). Díky neurálním projekcím do amygdaly navíc entorhinální kůra ovlivňuje asociace paměti, emocí a čichu (Turetsky, Moberg, Roalf, Arnold, & Gur, 2003). Oblast prostorové paměti a navigace jsou typicky uváděny jako narušeny v případě pacientů se schizofrenií (CITACE, frontiers fajnerova 2015 virtual reality navigation, prostorova pamet). Entorhinální kůra se proto stala jedním ze zájmů badatelů zabývajících se patofyziologií neurokognitivního deficitu u schizofrenie. V několika studiích se jeví objem entorhinální kůry jako zmenšený v porovnání se zdravými kontrolami společně s narušenou symetrií (Baiano et al., 2008). Avšak existují i studie, které tyto nálezy popírají (Sim et al., 2006). Pro vynášení obecných závěrů je proto nutný další výzkum v této oblasti.

Jak již však bylo uvedeno v úvodu, epizodická paměť není jednoduchý konstrukt a je jasné, že její fungování se překrývá s dalšími kognitivními funkcemi. Není proto překvapivé, že za úspěšnost v paměťových testech jsou zodpovědny i další oblasti mozku mimo mediální temporální lalok. Často studována je zejména oblast prefrontálních laloků. Poškození v této oblasti může vést k deficitu v oblasti epizodické paměti a dalších kognitivních funkcí, jako jsou exekutivní funkce, řeč či vizuální vyhledávání (Goyal, Siddiqui, Chatterjee, Kumar, & Siddiqui, 2008).

Poškození prefrontální kůry vede k deficitu epizodické paměti pravděpodobně prostřednictvím narušení strategií, které se podílejí na kódování a vyvolání zapamatovaných informací (Balardin et al., 2015). Výzkumy poukazují na význam **ventrolaterální prefrontální kůry** pro úspěšné kódování informace. Role **dorsolaterální prefrontální kůry** je však specifitější a pravděpodobně se podílí na kódování informace v případě, že je nutné vytvářet mezi konkrétními kódovanými položkami určité vztahy či asociace (Blumenfeld, Parks, Yonelinas, & Ranganath, 2011). Právě oblast dorsolaterální prefontální kůry, která je spjata s vědomou kontrolou zpracování těchto asociací, vykazuje narušenou aktivaci v průběhu procesu kódování u pacientů se schizofrenií (Ragland et al., 2012). Vztah prefrontální kůry k vědomé kontrole a využití mnemonických strategií a narušení jejího fungování v případě schizofrenního onemocnění, je v souladu s poznatky týkajícími se deficientní schopnosti pacientů využít efektivní paměťové strategie v procesu kódování (Barch & Ceaser, 2012).

**Dorsolaterální prefrontální kůra** má značný význam také ve vztahu k **pracovní paměti**. U pacientů se schizofrenií je nejčastěji pozorovanou patologií snižená bilaterální aktivita v oblasti dorsolaterální prefrontální kůry a rovněž redukováná aktivace v dorsální parietální kůře spjata s vykonáváním úloh náročných na pracovní paměť (Barch & Ceaser, 2012). V určitých oblastech však dochází naopak ke zvýšení aktivity, jako je tomu například u ventrální parietální kůry či mediální prefrontální kůry. Zvýšená aktivita může nasvědčovat tomu, že pacienti se schizofrenií musí vynaložit více kognitivních zdrojů i pro méně náročné úkoly, aby dosáhli stejného výkonu v porovnání se zdravými lidmi (Brandt et al., 2014).

## 4. Remediace kognitivního deficitu

Neurokognitivní deficit představuje významnou a takřka nepostradatelnou součást života pacientů se schizofrenií. Jako zásadní bývá toto poškození vnímáno zejména pro jeho výrazný dopad na psychosociální fungování člověka. Teoretické poznatky nasvědčují tomu, že často zmiňované pozitivní symptomy nejsou zdaleka tak významné z hlediska funkční kapacity, jako je tomu právě u kognitivního deficitu. Ten přímo ovlivňuje každodenní uplatnění člověka a je rovněž stabilně přítomen nezávisle na klinických příznacích onemocnění (Palmer, Dawes, & Heaton, 2009). Zásadní je rovněž robustnost tohoto poškození a velmi nízký až mizivý vliv psychofármak na jeho rozsah (Hill, Bishop, Palumbo, & Sweeney, 2014).

Jako efektivní způsob intervence tohoto poškození u pacientů se schizofrenií se již dlouhodobě prokazuje kognitivní remediace (McGurk, Twamley, Sitzer, McHugo, & Mueser, 2007). V této oblasti se setkáváme s různorodou terminologií. **Kognitivní remediace** může být definována jako série kognitivních cviků a intervencí sloužících ke zlepšení poznávacích schopností. V obecnější rovině představuje kognitivní remediace zapojení pacienta do vzdělávacích aktivit, které slouží ke zlepšení jeho poznávacích schopností vzhledem k pacientem stanoveným cílům intervence (Medalia & Choi, 2009). Často se můžeme setkat i s termínem **kognitivní rehabilitace**, kterou lze významově s pojmem remediace zaměnit. Jako hlavní rozdíl můžeme chápat to, že rehabilitace bývá obecně chápána jako snaha o obnovu fungování člověka na jeho premorbidní úrovni či na úrovni blízké populační normě. V případě remediace je však zdůrazňováno vyléčení a náprava konkrétních funkcí, ne pouhý návrat na premorbidní úroveň (Spaulding, Reed, Storzbach, Sullivan, Weiler, & Richardson, 1998). V tomto smyslu bývá kognitivní remediace vnímána jako behaviorální trénink s důrazem na stálost a komplexnost jeho výstupů (Cognitive Remediation Experts Workshop (CREW), Florence, April 2010). Ve výzkumných studiích však bývá pojem kognitivní remediace a rehabilitace často zaměňován.

### 4.1. Východiska

Představa možnosti efektivní intervence v oblasti kognitivního deficitu u pacientů se schizofrenií, vycházela původně zejména z poznatků týkajících se rehabilitace osob s neurologickým poškozením. Významné byly zejména poznatky týkající se pacientů po traumatickém či cévním poškození mozku, které nasvědčovaly přítomnosti neuroplasticity neuronálních sítí (Rohling, Faust, Beverly, & Demakis, 2009).

**Neuroplasticita** umožňuje neuronálním sítím vytvářet nová spojení a dále je propojovat se spojeními již existujícími (Kulišťák, 2011). Díky této plasticitě se může mozek dále vyvíjet a funkčně se přizpůsobit změnám na úrovni prostředí nebo v rámci sebe sama (např. patologickým změnám po úrazech, onemocněních apod.). Možnost adaptace na základě nových podnětů a zkušeností neuronálním sítím umožňuje kompenzovat různé patologické stavy. Tato schopnost, ačkoliv nejvýraznější u mladého nervového systému, je zachována i v dospělosti a stáří (Benešová, Preiss & Kulišťák, 2009). Neuroplasticita vychází z poznatků týkajících se **long term potentiation** (LTP). LTP představuje dlouhodobé zvýšení synaptického přenosu z důvodu opakované aktivity v dané oblasti. Jedná se o základní mechanismus paměti probíhající typicky v hippocampu. LTP může vést k zesílení synaptických spojení či k tvorbě nových synapsí pomocí proteosyntézy (Cooke, 2006).

Jedny z prvních nálezů v oblasti/na poli efektivity remediace u schizofrenie se týkají možnosti zlepšení výkonu ve Wisconském testu třídění karet. Jedná se o standardní neuropsychologický test exekutivních funkcí, kdy efekt byl přítomen i po měsíci od ukoneční intervence (Kern, Wallace, Hellman, Womack, & Green, 1996). V současné době rovněž existuje řada meta-analýz, které potvrzují účinnost kognitivní remediace na zlepšení poznávacích funkcí u pacientů se schizofrenií a možnost přenositelnosti tohoto efektu do každodenního života.

#### 4.2. Přístupy k remediaci

Jako základní vymezení modelů kognitivní remediace můžeme využít dělení na kompenzační a restorativní přístup (Bellack, Gold, & Buchanan, 1999). **Kompenzační model** je charakteristický snahou o překonání kognitivního deficitu pomocí zapojení nenarušených kognitivních procesů. Snahou není poškození eliminovat, nýbrž se soustředit na minimalizaci jeho dopadů na každodenní život (Tomás, Fuentes, Roder, & Ruiz, 2010). Jednou z metod, která patří mezi kompenzační programy, je tzv. **bezchybné učení** (z anglického *Errorless learning*) (Terrace, 1963). Tento model vychází z předpokladu, že děláni chyb zhoršuje výkon u některých osob s poškozením kognice, a to včetně pacientů se schizofrenií (Pope & Kern, 2006). Principem Errorless learning je rozdělení komplexních úkolů na co nejmenší komponenty. Pacient díky tomu postupuje od nejjednodušších úloh ke komplexním a díky tomu je minimalizován výskyt chyb. Během tréninku si pacienti rovněž osvojují techniky, jak chybám předejít. Důležitým aspektem je zautomatizování konkrétní techniky pomocí jejího neustálého opakování.

Oblast kompenzačních metod byla zejména zpočátku velmi podporována zvláště proto, že nebyla kladena velká důvěra ve schopnost medicíny „opravit“ jakákoliv poškození z oblasti psychiatrie, a to ať už pomocí psychosociální intervence, či psychofarmakologie (Bellack et al., 1999). V současné době je na tyto strategie pohlíženo jako na užitečné zejména u pacientů s výrazně prohloubeným kognitivním deficitem, u kterých se nedá předpokládat návrat na premorbidní úroveň (Tomás et al., 2010).

Naopak **restorativní model** již delší dobu získává na popularitě. Restorativní přístupy (z anglického „restore“ – obnovit, vrátit, uzdravit) směřují ke zlepšení kognitivního fungování a obnovení premorbidní úrovně pacienta (Bellack et al., 1999). Takto zamýšlené remediační programy vycházejí z předpokladu o možnosti nápravy poškozených procesů na podkladu neurální plasticity. Obvykle jsou založeny na opakovaném tréninku izolovaných kognitivních schopností s cílem posílení či obnovení neuroanatomických spojení (Medalia & Choi, 2009). Výstupy tohoto přístupu jsou obvykle demonstrovány pomocí změn na úrovni neurální aktivity mozku v průběhu plnění konkrétní kognitivní úlohy směrem k normalizaci této aktivity (Bellack et al., 1999). Úskalím tohoto přístupu může být jeho úzké zaměření a omezení na opakování sady kognitivních úloh. V takovém případě mohou tyto programy postrádat přenositelnost naučených dovedností do reálného života, vést pouze k izolovanému zlepšování v rámci konkrétních úloh a tím mít limitovaný dopad na komplexní fungování pacienta. Je proto žádoucí kombinovat tento přístup s psychosociální intervencí, která není úzce zaměřena pouze na trénink základních kognitivních domén. Příkladem takového programu může být například **Integrovaná psychologická terapie pro schizofrenii (IPT)**, která v sobě slučuje restorativní kognitivní remediaci a programy zaměřené na sociální dovednosti a verbální komunikaci (Roder, 2006).

#### **4.2.1. Specifika počítačových programů**

Většina restorativních přístupů, vzhledem k jejich repetitivní povaze, využívá administraci tréninku pomocí počítačových programů, čemuž nasvědčuje i meta-analýza z roku 2011 zabývající se specificky touto oblastí (Grynszpan et al.).

Základ těchto programů vychází, stejně jako u kognitivní remediacce jako celku, z rehabilitace poškození kognice u osob s poškozením mozku, u kterých je možno nalézt určité společné charakteristiky se schizofrenním onemocněním (Field, Galletly, Anderson, & Walker, 1997; Hurford, Kalkstein & Hurford, 2011). Koncept využití počítačových programů je rovněž založen na poznacích týkajících se pozitivního efektu opakované multimediální stimulace na procesy neurální plasticity (Hogarty et al., 2004).

Navíc se ukazuje, že již samotný trénink počítačových dovedností může u pacientů se schizofrenií vést ke zlepšení kognitivních funkcí, jako je exekuce, pracovní a epizodická paměť a rychlost zpracování informací (Kurtz, Seltzer, Shagan, Thime, & Wexler, 2007). Kromě toho plyne zvýšená využitelnost tohoto přístupu z jeho nesporných výhod:

- Trénink pomocí počítačů nemusí být nijak limitován a je během něj možné využívat různého systému odměňování. V posledních letech začíná být rovněž diskutováno uplatnění tzv. **gamifikačních prvků** (zapojení herních prvků v neherním prostředí s účelem zvýšení motivace a angažovanosti (Huotari & Hamari, 2012)) v kognitivní rehabilitaci, které může přispívat ke zvýšení motivovanosti pacienta (Fleming et al., 2017; Lumsden, Edwards, Lawrence, Coyle, & Munafò, 2016).
- Administrace na počítači umožňuje neustálé opakování stimulů a úloh (Field et al., 1997) a využití prezentace multisenzorických podnětů (Medalia, Revheim, & Casey, 2001).
- Automatické přizpůsobení úrovně požadavkům pacienta, které je přítomné u většiny softwarů (Field et al., 1997).
- Možnost objektivní administrace i vyhodnocení úloh (nejsou zatíženy osobností administrátora ani respondenta) (Field et al., 1997).
- Administrované úlohy mohou být jasně strukturované a standardizované s navazující okamžitou a přesnou zpětnou vazbou (Grynszpan et al., 2011).
- Stimulující a zábavné aspekty úloh umožňují lépe pracovat se zvýšením motivační složky tréninku (Medalia & Saperstein, 2011).
- Pro některé pacienty může být počítačem poskytovaná zpětná vazba vnímaná jako bezpečnější a nesoudící (Bellucci, Glaberman, & Haslam, 2003).

- Na využití počítačových programů může být rovněž nahlíženo jako na ekonomické, a to zejména z hlediska terapeutova času (Burda, Starkey, Dominguez, & Vera, 1994).

V českých podmínkách se efektivitou počítačové kognitivní remediací zabývá zejména Mabel Rodriguez. Ta prokázala krátkodobý pozitivní účinek využití programu PSS CogReHab (2014) již po 24 sezeních na výkon v kognitivních testech u pacientů se schizofrenií (Rodriguez, Mohr, Bankovská Motlová, Čermáková, Novák & Preiss, 2010).

I přes nesporné výhody tohoto přístupu, k němu existují i určité oprávněné výhrady. Jednou z nich může být ztráta sociální interakce v případě administrování remediálních programů z domova, ať už z hlediska kontaktu s terapeutem či s ostatními pacienty během tréninku (Medalia & Choi, 2009). Diskutovaným problémem bývá rovněž úzké zaměření těchto počítačových programů na pozornostní složky kognice a repetitivní opakování úkonů bez učení strategií. S touto oblastí je spjat problém transferu efektu tréninku a možnost jeho generalizace do jiných oblastí a do každodenního života (Tomás, 2010).

Často zmiňovaným problémem, týkajícím se kognitivní remediací obecně, je tzv. **ekologická validita** těchto přístupů. Existují názory o tom, že neuropsychologická rehabilitace i diagnostika má pouze úzký vztah k reálnému světu a její výstupy nemohou být příliš zobecnitelné, jelikož může docházet ke zlepšení pouze v konkrétní trénované úloze a celková situace je odtržena od reálného života (Neisser, 1978).

### **4.3. Efektivita kognitivní remediací**

Kognitivní remediací je momentálně považována za nejučinnější způsob intervence kognitivního deficitu u pacientů se schizofrenií. Výsledky studií poukazují na robustnost jejího efektu ve většině kognitivních domén měřených pomocí standardních výkonových testů. Často diskutovaným problémem je generalizace těchto změn, dopad na psychosociální fungování člověka a rovněž jeho stálost v čase.

#### **4.3.1. Kognitivní domény**

O globálním efektu remediací na kognitivní funkce u pacientů již není pochyb. Meta-analýzy z let 2007 a 2011, které shrnují poznatky pouze studií obsahujících srovnávací skupiny, potvrzují sílu efektu u remediálních programů o délce přibližně 13 týdnů ve středním pásmu (0.41-0.45) (McGurk et al., 2007; Wykes, Huddy, Cellard, McGurk, & Czobor, 2011).



Efekt intervence byl prokázán u většiny kognitivních domén, jako je pozornost, rychlost zpracování informací, pracovní paměť, verbální učení a paměť, řešení problémů a oblast sociální kognice. Oblast vizuálního učení a paměti se v obou studiích projevila jako neovlivnitelná pomocí tohoto přístupu. V jednotlivých dimenzích se efekt intervence pohybuje na úrovni malé až střední (0.25-0.65), což je účinek mnohem vyšší, než jaký byl sledován v případě léčby psychofarmakou (Hill, Bishop, Palumbo, & Sweeney, 2014).

Za zmínku stojí poznatek, že podoba aplikované remediaci nemá pravděpodobně významný dopad na její efektivitu. Ať už se jedná o trénink prostřednictvím počítačů, či individuální remediaci, rozdíly ve výsledcích nejsou signifikantní. Délka intervence, která byla do značné míry variabilní a v průměru činila 32 hodin, rovněž neměla významný dopad na výsledek v kognitivní oblasti (Wykes et al., 2011). Zároveň se však jeví jako přínosnější tréninky, které se kromě drilu a procvičování zaměřují také na učení strategií (McGurk et al., 2007). Pro výstup tréninku může být významný také klinický stav pacienta, kdy stabilizovaní pacienti jsou schopni více těžit z benefitů remediaci (Wykes et al., 2011).

Co se týče stálosti výsledků, intervence na úrovni celkového kognitivního výkonu byla pozorována i přibližně po osmi měsících po absolvování remedičního programu (McGurk et al., 2007). Pozoruhodná je studie z roku 2015 (Tao, Zeng, Liang, Zhou, Yin, & Xu), která sledovala po dobu dvou let 86 pacientů se schizofrenií, kteří byli náhodně rozděleni do experimentální a kontrolní skupiny. Dle autorů byly změny spojené s 12týdenní kognitivní remediací, která vedla ke zlepšení ve všech kognitivních testech, zřetelné i po dvou letech od jejího absolvování. Tyto změny však nebyly měřeny pomocí standardizovaných testů kognice, nýbrž pomocí indikátorů psychosociálního fungování. U experimentální skupiny došlo, oproti skupině kontrolní, ke snížení počtu relapsů, k jejich časovému oddálení a ke zlepšení v oblasti docházky do zaměstnání či školy. Takto pozitivní výsledky naznačují určitou míru přenosu tréninku i mimo laboratorní prostředí a jsou v souladu s výzkumy, které potvrzují významný vztah mezi kognitivním deficitem a psychosociálním fungováním osob se schizofrenií (McGurk & Mueser, 2004). Je však nutno podotknout, že se ve většině případů jedná o nálezy u osob s chronickým onemocněním.

V roce 2015 (Revell, Neill, Harte, Khan, & Drake) byla publikovaná metaanalytická studie zahrnující poznatky 11 studií týkající se kognitivní remediaci u osob s první atakou schizofrenie. Tato studie poukázala na skutečnost, že **remediaci u osob krátce po propuknutí onemocnění nemá signifikantní dopad na globální fungování kognitivních funkcí**. Co se týče konkrétních domén, byla signifikantní změna sledována pouze u verbálního učení a paměti. Velikost účinku byla i v tomto případě však spíše malá (0.23) a po 6 a 12 měsících nebyl nalezen žádný významný rozdíl mezi kontrolní a experimentální skupinou. Přesto však došlo k nesignifikantnímu zlepšení s obdobným trendem jako u chronických pacientů (Wykes et al., 2011). Tyto výsledky plynou pravděpodobně z odlišné hloubky kognitivního deficitu u chronických pacientů a pacientů s první epizodou. Je proto možné, že chroničtí pacienti mohou z remediálních programů těžit více a intervence se u nich díky tomu projeví ve vyšší míře. Je ovšem otázkou, zdali to, že je efekt remediaci výraznější, znamená, že chroničtí pacienti z ní mohou více profitovat. V případě pacientů s první atakou schizofrenie může mít naopak kognitivní remediaci protektivní účinek vzhledem k dalšímu vývoji deficitu.

Odlíšná studie porovnávající efekt remediaci u chronických pacientů a u pacientů s první atakou schizofrenie poukazuje na sice nižší úroveň kognitivního fungování u chronických pacientů oproti pacientům s první epizodou, avšak účinek intervence byl zaznamenán naopak vyšší právě u první ataky onemocnění oproti chronickému (Bowie, Grossman, Gupta, Oyewumi, & Harvey, 2014). Tato studie ovšem porovnávala pouze 12 pacientů s první epizodou schizofrenie s 27 chronickými pacienty, její výsledky tudíž není možné příliš generalizovat.

#### 4.3.2. Neurobiologické koreláty

Onemocnění schizofrenie je spjato rovněž se změnami na strukturální a funkční úrovni mozku, může být tudíž očekáváno, že efekt kognitivní remediaci se projeví také na těchto úrovních. Před rokem 2002 tuto oblast ovládalo zaměření na tzv. **hypotézu hypofrontality**, kde pod pojmem hypofrontality chápeme stav sníženého průtoku krve a spotřeby glukózy v oblasti prefrontálních laloků. Tento jev byl pozorován kromě schizofrenie rovněž u jiných neuropsychiatrických onemocnění, jako je bipolární porucha či ADHD (Molina, 2005). Pod vlivem těchto poznatků byly prvotní studie zaměřeny zejména na funkční změny navazující na kognitivní remediaci.

Studie byly orientovány na změny průtoku krve v prefrontální oblasti měřené pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) anebo funkční magnetické rezonanci (fMRI). Prvotní nálezy poukázaly na zvýšení aktivity prefrontální kůry spjaté s lepším výkonem v kognitivních úlohách, což bylo interpretováno jako důkaz zlepšení v oblasti aktivity neurálních struktur po kognitivní remediaci (Penadés, 2000).

Prvotní studie však s sebou přinášely značné množství metodologických nedostatků, jako byly malé vzorky pacientů a nepřítomnost kontrolní skupiny. Jedna z prvotních fMRI studií s kvalitní metodologií pochází z roku 2002 (Wykes et al.). Studie porovnávala tři skupiny, jedna z nich absolvovala kognitivní remediaci, další jinou formu rehabilitace a třetí skupinu tvořili zdraví dobrovolníci. Pouze v případě skupiny, která absolvovala remediaci, došlo k významnému zvýšení aktivity oblastí mozku spojených s pracovní pamětí (inferiorní frontální gyrus). Díky tomu byla kognitivní remediaci poprvé přímo spjata s normalizací aktivity prefrontální kůry a se zlepšením kognitivních funkcí (Penadés et al., 2017).

Většina publikovaných studií se až do roku 2013 soustředila na funkční změny v oblasti prefrontálního laloku, a to zejména na zvýšení aktivity v této oblasti. Dnes již ovšem existují důkazy nasvědčující tomu, že i **snížení aktivity v určitých oblastech mozku může být spjata s lepším výkonem v kognitivních testech** (Pomarol-Clotet et al., 2008). Tyto poznatky společně s faktem, že kognitivní remediaci vede ke změnám i v jiných oblastech mozku, nežli je prefrontální kůra, vedly ke změně přístupu ke zkoumání efektivity remediaci a zaměření se na zkoumání změn v oblasti funkční konektivity velkých neuronálních sítí.

Jedna z průkopnických studií z této oblasti zaznamenala pomocí kombinace fMRI a zobrazení difúzních tenzorů (DTI) u pacientů před intervencí přítomnost dvou neurálních sítí, u kterých docházelo k abnormní aktivitě. V případě DMN bylo zaznamenáno nižší potlačení aktivity na úkor aktivity CEN (Penadés et al., 2013). Po intervenci došlo k **signifikantní změně v aktivitě těchto sítí pouze v případě kognitivní remediaci**, nikoliv u aktivních kontrol, které absolvovaly jiný typ rehabilitace. Zaznamenáno bylo mimo jiné snížení aktivity DMN v levém precuneu a středním frontálním gyru, což umožnilo lepší aktivaci CEN směrem k normalizaci fungování obou sítí.

Existují i studie, které poukazují na možný **protektivní účinek kognitivní remediaci**.

Za průlomovou můžeme označit longitudinální studii z roku 2010 (Eack et al.), která se zaměřila na oblast morfologických změn spjatých s kognitivní remediací. Pacienti, kteří podstoupili kognitivní remediaci, prokazovali po dvou letech nižší úbytek šedé kůry mozkové, než tomu bylo u skupiny kontrolní. Pozorované morfologické změny navíc korelovaly se změnami v oblasti kognice.

#### **4.3.3. Psychosociální fungování**

Zájem o léčbu kognitivního poškození plyne zejména z jeho dopadu na každodenní fungování člověka, které může být v případě schizofrenie značně ochuzeno (Fett et al., 2011). Záměrem remediacie by tedy měl být zejména funkční dopad možných změn. Výzkumy dokazují, že pro úspěšný přenos, tedy generalizaci schopností získaných během kognitivního tréninku, je nutné pracovat s vlivy, které mu mohou zamezovat. Mezi tyto proměnné může patřit nemožnost tréninku nabyté schopnost v reálném světě, úzkost s ním spojená, důvěra ve vlastní kompetentnost, vnitřní motivace a podporující prostředí (Medalia et al., 2009). Je proto očekáváno, že metody zaměřené na opakování a procvičování izolovaných kognitivních schopností nepovedou k výrazné generalizaci získaných schopností (Medalia & Saperstein, 2013). Právě tuto skutečnost prokázali Wykes et al. (2011) ve své meta-analýze. Dopad na psychosociální fungování byl nižší v případě zaměření na dril, než v případě kombinace procvičování s učením kompenzačních strategií a se spojováním konkrétních kognitivních schopností s dovednostmi v reálných životních situacích. Navíc bylo dokázáno, že tento přístup v kombinaci s psychiatrickou rehabilitací, spěje k výraznějším funkčním benefitům než v případech, kdy je kombinována pouze s přístupem „drilu“.

Mediačním vztahem mezi kognitivní remediací, tréninkem každodenních dovedností a psychosociálním fungováním se věnuje studie z roku 2012 (Bowie, McGurk, Mausbach, Patterson, & Harvey). V této studii byli pacienti rozděleni do tří skupin: první skupina absolvovala klasický remediální program, druhá skupina trénink dovedností a třetí skupina kombinaci obou intervencí (první kognitivní a poté funkční trénink). Studie prokázala, že kognitivní remediacie sama o sobě nevedla ke zlepšení v psychosociálním fungování a trénink dovedností neovlivnil výkon v kognitivních testech. Až kombinace výcviku a remediacie vedla k významnému zlepšení v komunitním fungování a v zaměstnání.

Lze tudíž říci, že kognitivní remediace dokáže potencovat dopad tréninku dovedností na psychosociální fungování pacientů a procvičování dovedností v kontextu reálných situací je pro transfer výstupů kognitivní remediace klíčový (Medalia & Saperstein, 2013).

#### 4.4. Počátky využití virtuální reality

Virtuální realitu (VR) můžeme chápat jako zdokonalené rozhraní mezi člověkem a počítačem, které nám umožňuje přirozeně interagovat v rámci virtuálního prostředí a být jeho součástí (Schultheis & Rizo, 2001). Využití virtuální reality v klinické praxi je často považováno za optimální kompromis mezi využitím dobře kontrolovaných experimentálních podmínek (zásadních v diagnostickém či terapeutickém procesu) a intervencí či diagnostikou v reálných životních situacích.

Právě klasické laboratorní metody (typické například pro neuropsychologickou diagnostiku či rehabilitaci) jsou často kritizovány pro nízkou míru ekologické validity. **Ekologická validita** označuje experimentální podmínky, které jsou obdobné podmínkám reálného života. Bohatá multisenzorická stimulace virtuálního prostředí bývá proto často považována za ekologicky validnější (Bohil, Alicea, & Biocca, 2011). Podoba virtuální reality se může lišit ve vztahu k míře sensorimotorického „ponoření“. Toho **ponoření** (z anglického „*immersion*“) označuje míru fyzické stimulace, která působí na sensorimotorické systémy a citlivost systému na motorické vstupy. Míra ponoření je tedy určena počtem a rozsahem sensorických a motorických vstupů spojených s virtuálním prostředím. Virtuální prostředí spojené s využitím headsetů (head-mounted displays), které reagují změnou obrazu na otočení hlavy, tudíž typicky poskytují více imerzivní zážitek. Vnoření může být zesíleno využitím audio či haptické stimulace (Bohil, & et al., 2011). Vnoření se do virtuální reality zprostředkovává další hlavní komponentu – psychický pocit přítomnosti. Pocit přítomnosti ve VR může být jednoduše definován, jako pocit, že se v danou chvíli osoba nachází ve virtuálním prostoru (Biocca, 1997). Kromě vnoření a pocitu přítomnosti je další charakteristickou komponentou VR možnost interakce. Způsob, jakým můžeme ve VR interagovat, se liší na základě míry imerzivity, může být zajištěn zařízeními trackujícími pohyby těla, elektronickými rukavicemi apod. Méně imerzivní, avšak zároveň méně finančně nákladné, je prezentování úloh na monitoru počítače a využití klávesnice a myši či joysticku (Macedo, Marques, & Queirós, 2015).

Virtuální realita nám umožňuje naprostou kontrolu nad stimuly, kterými na participanty působíme. Díky tomu jsme schopni sledovat a navozovat reakce, které by bylo velmi složité či nemožné kontrolovat v reálném životě. Rovněž nám umožňuje simulovat situace, které by mohly být potenciálně nebezpečné v reálném životě a testovat tak reakci participanta (např. při tréninku pilotů) (Fajnerová, Nekovářová, Binter, Klapilová, 2017). Její využití v klinické praxi s sebou však přináší rovněž i určité nevýhody. Mezi nejčastěji zmiňované patří: finanční náročnost VR, která se však posledních letech zejména díky komerčnímu využití značně snižuje; nutnost odborníků, kteří jsou schopni prostředí virtuální reality vytvářet, a v neposlední řadě problematika kybernetické nevolnosti. **Kybernetická nevolnost** neboli „cybersickness“ je i přes značný pokrok technologie častým problémem spjatým s užitím virtuální reality v klinické praxi. Jedná se o specifický druh kinetózy, který může způsobovat nevolnost, zvracení, dezorientaci či závrať a únavu očí. Pravděpodobným vysvětlením je rozpor mezi vnímáním z různých smyslových modalit a neslučitelnost pocitů v našem těle a informací, které získáváme prostřednictvím našich smyslů (Rizzo et al., 1997).

#### **4.4.1. Virtuální realita v remediaci schizofrenie**

Virtuální realita našla své uplatnění v diagnostice, Zde je žádaná (kromě své ekologické validity) pro možnost měření fyziologických i behaviorálních reakcí na situace, které jsou jen stěží aplikovatelné a kontrolovatelné v běžném životě či v laboratorních podmínkách. V oblasti rehabilitace se s virtuální realitou často setkáme v oblasti fyzioterapie a motorické rehabilitace. V posledních deseti až dvaceti letech však vzrůstá také zájem o kognitivní remediaci ve VR, a to zejména u deficitu spojeného s poškozením mozku (Rose, Brooks, & Rizzo, 2005). Využití virtuální reality jako remediální metody u schizofrenie je stále pouze v počátcích. V současnosti bylo představeno několik nových metod zaměřených na sociální kognici (Peyroux & Franck, 2014) či na pracovní terapii (Tsang & Man, 2013), ale rovněž kognitivní remediaci (Aubin, Béliveau, & Klínger, 2015). Pouze u zlomku z nich již můžeme usuzovat na jejich efektivitu.

Jednu z prvních představuje například pilotní studie z roku 2009 (Chan, Ngai, Leung, & Wong), ve které autoři využili komerční produkt IREX, který poskytuje programy využívající prezentaci stimulů na velké obrazovce v kombinaci s interakcí pomocí speciálních rukavic, které umožňují snímání pohybu rukou v reálném čase.

Již po deseti sezeních, s využitím dvou virtuálních her zaměřených na pozornost, bylo zaznamenáno celkové zlepšení kognitivních funkcí u chronických pacientů se schizofrenií v experimentální skupině oproti skupině kontrolní. Data byla však získána pouze u 12 pacientů v experimentální skupině a 15 ve skupině kontrolní. Ačkoliv byly participanti rozděleni náhodně, pacienti ve skupině kontrolní neabsolvovali žádný specifický trénink, pouze se účastnili běžných aktivit na oddělení.

Tsang a Man (2013) provedli metodologicky propracovanější studii, ve které testovali efekt pracovní terapie prováděné ve virtuálním prostředí na kognitivní funkce. Autoři náhodně rozdělili 95 pacientů se schizofrenií do tří skupin. První skupina prováděla pracovní terapii ve virtuální realitě, druhá prováděla obsahově identickou pracovní terapii se zkušeným terapeutem a třetí skupina byla zapojena do klasického programu na oddělení. Již po deseti 30minutových sezeních došlo u obou skupin absolvujících pracovní terapii ke zlepšení v oblasti kognice. Překvapující je však nález, že v případě terapie absolvované ve virtuální realitě, došlo k výraznějšímu zlepšení ve výkonu ve Wisconsiném testu třídění karet. Trénink ve virtuálním prostředí tedy může poskytovat pacientům se schizofrenií srovnatelné či dokonce větší benefity oproti klasicky administrované pracovní terapii. Možným vysvětlením je větší prostor ke „vnoření se“ do úlohy bez přítomnosti dalších rušivých vlivů, či větší zájem a motivovanost pacientů k výkonu v případě virtuální reality. Vstupuje sem rovněž herní podoba úloh, která umožňuje lepší zapojení pacientů do úkolu, a tím může zvyšovat efekt tréninku.

V roce 2016 byla rovněž prezentována nově vytvořená remediační úloha na pilotní studii provedené u sedmi chronických pacientů (Amado, Brénugat-Herné, Orriols., Desombre, Dos Santos, Prost, et al.). Remediační úloha byla situována do komplexního prostředí virtuálního města, ve kterém pacienti trénovali navigačních schopností prostřednictvím různorodých úloh (např. vysvětlení cesty kolemjdoucímu či využití odlišných tras k dosažení shodného cíle). Po absolvování 12ti 90minutových sezení došlo u pacientů na základě neuropsychologických testů ke zlepšení v oblasti pozornosti, pracovní paměti, prospektivní i retrospektivní paměti. Nedošlo však ke zlepšení v oblasti plánování.

Ačkoliv všechny výše uvedené studie využívají spíše méně imerzivní technologie jako je využití klávesnice a monitoru, byly již publikovány studie poukazující na přijatelnost a efektivitu využití headsetů pro virtuální realitu (head-mounted displays) i v případě pacientů se schizofrenií (Park et al., 2011; Costa & de Carvalho, 2004).

#### 4.4.2. Virtuální nakupování

Často využívaným prostředím bývá prostředí virtuálních supermarketů či obchodních domů. Toto prostředí se jeví jako velmi vhodné zejména pro trénování aktivit každodenního života (z anglického „*activities of daily living*“), což můžeme vypožorovat zejména na základě počtu již publikovaných a vytvořených virtuálních supermarketů. Zájem o simulaci aktivity nakupování plyne zejména z jejího přímého vztahu k reálnému životu a nutnosti využití širšího spektra kognitivních funkcí při jeho plnění (Burgess et al., 2006). Některé z úloh simulujících virtuální nakupování byly adaptovány či přímo vytvořeny pro diagnostiku neuropsychologických deficitů se záměrem jejich následného využití v jeho rehabilitaci (Např.: Lee et al., 2003; Rand, Weiss, & Katz, 2009; Lo Priore, Castelnovo, Liccione, & Liccione, 2003). Tyto virtuální supermarkety jsou ve většině případů zaměřeny převážně na exekutivní funkce, a to zejména z důvodu nutnosti plánovat proces nakupování, cestu nákupním střediskem či supermarketem a využití efektivních strategií. Participantů mohou mít za úkol například nakoupit podle určitého nákupního seznamu, u pokladny nákup zaplatit a případně být schopni dodržet určitý finanční limit. Simulace nakupování navíc již byla ověřena jako validní i pro diagnostiku exekutivních obtíží u pacientů se schizofrenií (Josman, Schenirderman, Klinger, & Shevil, 2009).

Virtuální realita představuje potenciálně velmi efektivní a ekologicky validní nástroj intervence u pacientů se schizofrenií. Je však nutné dále zkoumat její benefity oproti klasickým remediálním programům, míru stability těchto změn a jejich přenositelnost do reálného života pacientů. Dalším polem výzkumu je rovněž dopad míry „vnoření“ do virtuálních úloh a výhody či nevýhody spjaté s využitím více imerzivních technologií pro tuto konkrétní oblast. V této diplomové práci se, obdobně jako ve zmíněných studiích, zaměřujeme na vývoj úlohy zaměřené na VR nakupování. Oproti již publikovaným úlohám, týkajících se VR supermarketů či obchodních domů, jsou však naši hlavní oblastí zájmu paměťové funkce v kontextu ekologicky validního prostředí.



## **II. PRAKTICKÁ ČÁST**

## 1. Úvod do praktické části a cíle výzkumu

V rámci teoretické části byly čtenáři poskytnuty základní informace týkající se schizofrenního onemocnění, jeho devastujícího dopadu na fungování člověka a význam výrazného kognitivního deficitu, který toto onemocnění provází. Rovněž byla v práci nastíněna současná situace v oblasti možností intervence tohoto poškození. Část práce byla věnována také oblasti využití moderních technologií v tomto oboru, benefitům a úskalím, které jejich využití doprovázejí.

V úzké návaznosti na teoretický úvod, představujeme v praktické části vývoj úlohy ve virtuální realitě zaměřené na deklarativní paměť a exekutivní funkce. Cílem práce bylo vytvoření nové metody designované v potenciálně ekologicky validním prostředí virtuální reality, která by našla své využití právě ve výše diskutované oblasti kognitivní remediace. V této části se budeme věnovat postupnému vývoji této metody, který zahrnoval dvě pilotní studie u zdravé populace, kdy byl zkoumán její vztah ke standardizovaným neuropsychologickým diagnostickým metodám a vliv pohlaví na výkon v úloze. Poznatky z těchto pilotních výzkumů byly dále zapracovány v rámci vývoje úlohy. Jako finální součást praktické části předkládáme popis a výsledky studie porovnávající výkon skupiny chronických pacientů se schizofrenním onemocněním s výsledky srovnávací skupiny zdravých dobrovolníků párovaných k pacientům na základě pohlaví, věku a vzdělání.

Naším záměrem bylo zmapování deficientního výkonu pacientů v nově vytvořené úloze vzhledem k zdravým respondentům párovaným k pacientům na základě věku, pohlaví a vzdělání a ověření vztahu metody vzhledem ke zlatým standardům v oblasti neuropsychologie. Výkon pacientů byl dále analyzován ve vztahu k dalším proměnným, jako je například aktuálně pociťovaná úroveň depresivity a úzkosti či vliv aktuálně přítomných pozitivních a negativních příznaků psychotického onemocnění. Design studie nám rovněž umožňuje do určité míry sledovat vliv dalších kognitivních domén, jako je rychlost zpracování informace. Mimo možnosti podrobnějšího mapování rozsahu kognitivního deficitu u pacientů s chronickým psychotickým onemocněním a jeho vztahu k dalším oblastem, poskytuje tato práce informace o možnosti využití virtuální reality u takto postižené populace.

Domníváme se, že získané poznatky poukazují na potenciální možnost využití úlohy v rámci remediálních programů u pacientů se schizofrenií, kdy vycházíme z výše uvedených studií týkajících se například efektivity multisenzorické stimulace v rámci remediace či nutnosti propojení naučených dovedností do kontextu reálného života.

## **2. Využité metody**

V rámci zachování přehlednosti práce jsou v této kapitole uvedeny metody, jichž bylo využito během pilotních studií a v hlavní experimentální studii. Konkrétní výčet metod pro specifickou studii je uveden v příslušných podkapitolách. V rámci první pilotní studie byly využity i metody, které zde dále nepopisujeme a pouze je uvádíme v popisu studie. Tyto metody byly vyřazeny z důvodu délky vyšetření, které u zdravých osob dosahovalo dvou hodin. Ve snaze učinit vyšetření co nejméně zatěžující pro pacienty byla baterie kognitivních testů zúžena na metody, které mají nejúžší vztah k výkonu v úloze virtuální. Zde předkládáme krátký popis kognitivních úloh, psychiatrických škál a experimentálních metody využitých během studie.

### **2.1. Kognitivní testy**

Výběr příslušných kognitivních testů byl ovlivněn zkoumanou experimentální úlohou. Za testy s nejbližším vztahem k úNVS byl vybrán Paměťový test učení a Logická paměť. Vzhledem k předpokladu, že výkon respondentů bude ovlivněn zároveň i pozornostní složkou, byl k její diagnostice zvolen Test setrvalého výkonu. Jak bylo uvedeno v Teoretické části, výkon v paměťových úlohách může být mediován úrovní rychlosti zpracování informace, k jehož zachycení může být použit Test cesty. Příslušné testy byly zvoleny rovněž na základě poznatků iniciativy MATRICS o jejich senzitivitě k detekování deficitu u pacientů se schizofrenií (Green, Kern, & Heaton, 2004).

#### **1.1.1. Paměťový test učení (AVLT - Auditory Verbal Learning Task)**

Paměťový test učení vychází z testu Rey Auditory Verbal Learning Test, který byl původně zkonstruován André Reyem (Rey, 1964; Mitrushina et al., 2005). Český manuál včetně české verze byl vydán v roce 1999 Markem Preissem a slouží k posouzení mechanické verbální paměti u dětí (od 9 do 14 let) a dospělých. Jako podnětový materiál je použito 15 nesouvisejících slov, která jsou předčítána (s frekvencí 1 slovo za vteřinu) opakovaně v 5 postupných pokusech s následným vybavením. Respondent se má pokusit zapamatovat si a vybavit co nejvíce slov po každém přečtení. Po pátém pokusu je použita interferenční sada slov, která je přečtena a vybavena pouze jednou (AVLT-B) a zachycuje schopnost spontánního vybavení. Vybavení sady B zachycuje fenomén tzv. proaktivní interference. V případě silné proaktivní interference dochází k vybavení slov ze sady A i v AVLT-B. Po interferenci následuje vybavení původní sady 15 slov (AVLT-6).

Během administrace je zaznamenán počet konfabulací (uvedení slova, které se nenacházelo na seznamu) a počet opakování již reprodukováných slov. Opakování i konfabulace jsou jevy, které mohou poukazovat na nespolehlivost paměťových funkcí. Vykytovat se mohou tzv. distorze (narušení tvaru slyšeného slova např. káva - kafe) či čisté konfabulace (zmínění slov, které se nevyskytovala na seznamu). Tyto jevy se mohou vyskytovat u organických poruch, jako je například Alzheimerova demence.

V rámci AVLT je možné zaměřit se na různé aspekty fungování paměti. Okamžité vybavení po první přečtení či vybavení interferenčního seznamu můžeme považovat za kapacitu bezprostřední krátkodobé paměti pro verbální materiál. Pokusy 1-5 ukazují na schopnost verbálního učení a umožňují zaznamenat podobu křivky učení a fluktuace v pozornosti. Fungování dlouhodobé verbální paměti a míra zapomínání je zachycena oddáleným vybavením po 30 minutách. Srovnání výkonu mezi volným vybavením a rekognicí nám umožňuje usuzovat na schopnost kódování informací a jejich následného vybavení (Preiss, 2007).

Reliabilita české verze bohužel není uváděna. V českých podmínkách máme k dispozici celkem tři alternativní verze slovních seznamů, ke kterým vytvořili normy Bezdíček et al. (2013). Test-retest reliabilita mezi původními verzemi RAVLT se pohybuje mezi hodnotami 0,6-0,77 (Ryan, Geisser, Randall, & Georgemiller, 1986). Vnitřní konzistence zachycena pomocí Cronbachovo alfa je nad 0,9 (Stallings, Boake, & Sherer, 1995).

### **1.1.2. Logická paměť I,II**

Test Logické paměti je součástí třetí verze zkrácené Wechslerovy paměťové škály (Wechsler, 2002), jejichž manuál pro českou obdobu byl vydán v roce 2011 (Jenčová, & Černochová). Subtest má za úkol simulovat požadavky z běžného života pomocí prezentování logicky propojeného materiálu (Lezak et al., 2004). V tomto testu jsou respondentovi čteny dva příběhy, po přečtení následuje okamžité volné vybavení příběhu. Druhý z příběhů je prezentován dvakrát a respondent si jeho obsah vybavuje po každém přečtení (Logická paměť I). Po 30 minutách následuje oddálené volné vybavení, které může být rovněž doplněno o rekognici. Reliabilita české verze WMS-III byla získána pomocí split-half reliability celého testu, nikoliv pro jednotlivé skóry. Takto provedený odhad reliability je  $r_{tt}=0.97$  (Jenčová, 2009).

### **2.1.1. Test setrvalé pozornosti (CPT – Continuous Performance Task)**

K testování schopnosti udržení selektivní pozornosti byl zvolen Test setrvalé pozornosti, který je součástí počítačové testové baterie PEBL (Mueller, 2013). Jedná se o test vigilance, který trvá přibližně 14 minut. Úloha je prezentována na počítači a úkolem respondenta je kliknout na mezerník co nejrychleji ve chvíli, kdy se na monitoru objeví písmeno abecedy (jedná se o celkově cca 360 písmen). Výjimkou je písmeno „X“, při jehož prezentaci se respondent má zdržet reakce (jedná se tedy o typ go-nogo testu zachycující míru impulzivity a schopnosti potlačit reakci) (Conners, C. K., Epstein, J. N., Angold, A., & Klaric, J. (2003). Pro účely této práce dále reportujeme a analyzujeme výsledky těchto proměnných:

*Omission* – chyba 1.typu, opomenutí podnětu, subjekt nestiskne klávesu při prezentování podnětu (písměna mimo X)

*Commission* – chyba 2.typu. subjekt odpoví (zmáčkne klávesu) u písmena X, neúspěšné potlačení reakce

*CPTERROR* – součet chyby 1. a 2.typu

*RT* – průměrná rychlost reakce (RČ) pro správné odpovědi

*RTStd.E* – míra konzistence (stálosti) v rychlosti odpovědí (čím větší je hodnota, tím větší je i variabilita odpovědí), čím nižší fluktuace, tím lépe

*Detektabilita ( $d'$ )* – hodnotí subjektivní diskriminační schopnost (čím vyšší, tím lepší schopnost rozlišit X od ostatních písmen)

Odhad reliability pomocí test-retest metody činí 0,795 (Piper, 2012)

## **2.2. Psychiatrické škály**

### **2.2.1. Škála pozitivní a negativní symptomatologie (PANSS – Positive And Negative Syndrome Scale)**

Škála pozitivní a negativní symptomatologie byla publikována v roce 1987 ((Kay, Fiszbein, & Opler, 1987)) s účelem klinického popisu příznaků schizofrenie pacienta. Škála se zaměřuje zejména na pozitivní a negativní symptomy, které jsou definovány v teoretické části, a symptomy obecné či generalizované.

Ke skórování jednotlivých symptomů byl využit standardizovaný klinický rozhovor SCI-PANSS, jehož trvá je přibližně 30 až 40 minut, pozorování a údaje od ošetřujících lékařů. PANSS je tvořen celkem 30 položkami, které mohou být ohodnoceny 1 až 7 body. Skór PANSS tedy může nabývat hodnot 30 až 210 bodů. PANSS nám poskytuje výsledky ve čtyřech škálách s příslušným minimálním a maximálním počtem bodů:

- *Pozitivní symptomy (7-49)*
- *Negativní symptomy (7-49)*
- *Obecné symptomy (16-112)*
- *Celkový skór (30-210)*

Interpretace může být prováděna na základě tohoto rozmezí (Leucht et al., 2005):

- *Mírně nemocen: Celkový skór < 58*
- *Středně nemocen: Celkový skór = 75*
- *Těžce nemocen: Celkový skór = 95*
- *Vážně nemocen: Celkový skór > 166*

Autory udávána inter-rater reliabilita PANSS je 0,8 a vyšší (Kay, Opler, & Lindenmayer, 1988)

### **2.2.2. Beckova sebeposuzovací škála depresivity pro dospělé (BDI-II - Beck Depression Inventory)**

Beckova sebeposuzující škála deprese je rychlým nástrojem k posouzení subjektivní hloubky deprese. Škála byla poprvé publikována v roce 1961 (Beck), autorem české verze jsou Preiss a Vacíř (1999). Škála je tvořena 21 položkami, u který proband udává míru každého symptomu na škále 0 až 3 body. Otázky se týkají psychologických příznaků, jako jsou pocity viny, selhání či obecná nálada a somatických symptomů (poruch spánku či stravovacích návyků) deprese. Reliabilita české verze škály zjišťována pomocí Cronbachovo alfa činí 0,92 (Ptáček, Raboch, Vňuková, Hlinka, & Anders, 2016).

Pro interpretaci výsledků mohou být využity následující kritéria:

- *Norma: BDI<10*
- *Mírné narušení nálady: BDI=11-16*
- *Hraniční klinická deprese: BDI=17-20*

- *Střední deprese*: BDI=21-30
- *Vážná deprese*: BDI=31-40
- *Extrémní deprese*: BDI>40

### 2.2.3. Beckův inventář úzkosti (BAI - Beck Anxiety Inventory)

Beckův inventář úzkosti je obdobně jako BDI 21 položkový sebeposuzující dotazník, který hodnotí subjektivní míru somatických i psychických příznaků úzkosti (Beck, Epstein, Brown, & Steer, 1988). Respondent označuje na škále 0 až 3 míru nepříjemnosti spojenou s konkrétním příznakem a jeho přítomnosti v průběhu minulého týdne. Česká verze dotazníku prokázala vysokou míru vnitřní konzistence (Cronbachova alfa = 0,92) (Kamarádová, Praško, Látalová, Panáčková, Švancara, Ocisková, et al., 2016).

Pro interpretaci výsledků lze použít příslušné hraniční skóry:

- *Minimální míra úzkosti*: BAI<7
- *Mírná úzkost*: BAI=8-15
- *Střední míra úzkosti*: BAI=16-25
- *Vážná míra úzkosti*: BAI>25

## 2.3. Psychiatrické škály

### 2.3.1. Škála pozitivní a negativní symptomatologie (PANSS – Positive And Negative Syndrome Scale)

Škála pozitivní a negativní symptomatologie byla publikována v roce 1987 ((Kay, Fiszbein, & Opler, 1987)) s účelem klinického popisu příznaků schizofrenie pacienta. Škála se zaměřuje zejména na pozitivní a negativní symptomy, které jsou definovány v teoretické části, a symptomy obecné či generalizované. Ke skórování jednotlivých symptomů byl využit standardizovaný klinický rozhovor SCI-PANSS, jehož trvá je přibližně 30 až 40 minut, pozorování a údaje od ošetřujících lékařů. PANSS je tvořen celkem 30 položkami, které mohou být ohodnoceny 1 až 7 body. Skór PANSS tedy může nabývat hodnot 30 až 210 bodů. PANSS nám poskytuje výsledky ve čtyřech škálách s příslušným minimálním a maximálním počtem bodů:

- *Pozitivní symptomy (7-49)*



- *Negativní symptomy (7-49)*
- *Obecné symptomy (16-112)*
- *Celkový skór (30-210)*

Interpretace může být prováděna na základě tohoto rozmezí (Leucht et al., 2005):

- *Mírně nemocen: Celkový skór < 58*
- *Středně nemocen: Celkový skór = 75*
- *Těžce nemocen: Celkový skór = 95*
- *Vážně nemocen: Celkový skór > 166*

Autory udávána inter-rater reliabilita PANSS je 0,8 a vyšší (Kay, Opler, & Lindenmayer, 1988)

### **2.3.2. Beckova sebesuzovací škála depresivity pro dospělé (BDI-II - Beck Depression Inventory)**

Beckova sebesuzující škála deprese je rychlým nástrojem k posouzení subjektivní hloubky deprese. Škála byla poprvé publikována v roce 1961 (Beck), autorem české verze jsou Preiss a Vacíř (1999). Škála je tvořena 21 položkami, u kterých proband udává míru každého symptomu na škále 0 až 3 body. Otázky se týkají psychologických příznaků, jako jsou pocity viny, selhání či obecná nálada a somatických symptomů (poruch spánku či stravovacích návyků) deprese. Reliabilita české verze škály zjišťována pomocí Cronbachova alfa činí 0,92 (Ptáček, Raboch, Vňuková, Hlinka, & Anders, 2016).

Pro interpretaci výsledků mohou být využity následující kritéria:

- *Norma:* BDI<10
- *Mírné narušení nálady:* BDI=11-16
- *Hraniční klinická deprese:* BDI=17-20
- *Střední deprese:* BDI=21-30
- *Závažná deprese:* BDI=31-40
- *Extrémní deprese:* BDI>40

### **2.3.3. Beckův inventář úzkosti (BAI - Beck Anxiety Inventory)**

Beckův inventář úzkosti je obdobně jako BDI 21 položkový sebesuzující dotazník, který hodnotí subjektivní míru somatických i psychických příznaků úzkosti (Beck, Epstein, Brown, & Steer, 1988). Respondent označuje na škále 0 až 3 míru nepříjemnosti spojenou s konkrétním příznakem a jeho přítomnosti v průběhu minulého týdne. Česká verze dotazníku prokázala vysokou míru vnitřní konzistence (Cronbachova alfa = 0,92) (Kamarádová, Praško, Látalová, Panáčková, Švancara, Ocisková, et al., 2016).

Pro interpretaci výsledků lze použít příslušné hraniční skóry:

- *Minimální míra úzkosti:* BAI<7
- *Mírná úzkost:* BAI=8-15
- *Střední míra úzkosti:* BAI=16-25
- *Vážná míra úzkosti:* BAI>25

### **2.3.4. Globální posouzení fungování (GAF - Global Assessment of Functioning)**

Globální posouzení fungování je numerický škála, která je využívána ve zdravotnictví k subjektivnímu hodnocení sociálního, pracovního, psychologického a individuálního fungování jedince. Skóre škály se může pohybovat na rozmezí 100 (Velmi dobře fungující) až 0 (velmi narušené fungování). V případě velmi narušeného fungování (0) může být předpokládáno vysoké nebezpečí ublížení na zdraví sobě či lidem v okolí, neschopnost samostatného fungování a zajištění si základních životních potřeb. Uváděná hodnota inter-rater reliabilita anglického verze škály je 0,81 (Hall, 1995). Pro lepší představu uvádíme škálu v příloze č.1.

## **2.4. Experimentální metody**

### **2.4.1. Úloha nákupu ve virtuálním supermarketu**

Při vývoji úlohy jsme se rozhodli zaměřit na deklarativní paměť, jakožto výrazně postiženou kognitivní doménu u pacientů se schizofrenií, která má výrazný přesah do každodenního života člověka a přímo ovlivňuje jeho pracovní i sociální výkonnost (Tabarés-Seisdedos et al., 2008). Při vytváření úlohy jsme brali v potaz v praxi používané metody posuzující paměťový deficit v této oblasti a byli jsme inspirováni zejména Paměťovým testem učení (AVLT – Auditory Verbal Learning Task) (Preiss, 1999), který využívá k diagnostice verbální paměti vybavení seznamu slov (podrobněji viz níže). Vzhledem k hojně diskutovanému problému ekologické validity neuropsychologických diagnostických i tréninkových metod jsme se rozhodli paměťovou úlohu implementovat do kontextu reálného života, který navíc vyžaduje zapojení i dalších kognitivních domén, čímž věrněji odráží reálné řešení problémů.

Na pokladě již publikovaných studií byla naše úloha zasazena do prostředí virtuálního supermarketu. Metoda byla vytvořena za pomoci softwaru Unity určeného k tvorbě počítačových her ("Unity", 2017). V rámci úlohy je úkolem respondenta zapamatovat si nákupní seznam a posléze zapamatované předměty v prostředí supermarketu nalézt a sesbírat. Úloha byla respondentům prezentována na monitoru počítače či notebooku a její ovládání bylo umožněno pomocí klávesnice a myši. Jedná se tedy o neimmerzivní podobu virtuální reality, která byla zvolena z několika důvodů:

- Vyhnutí se nežádoucím účinkům v podobě kybernetické nevolnosti.

- Snadná přenositelnost úlohy na jiná zařízení a možnost jejího využití takřka kdekoli, a s tím související možnost zapojení úNVS do remediačních programů s dostupností počítačů.
- Nižší finanční nákladnost na vytváření i následné využití úlohy v praxi.
- Zaměření na pacienty se schizofrenií, u kterých zatím není dostatečně zmapována reakce na imerzivní technologie (head-mounted displays apod.).

Před samotným započítáním úlohy měli respondenti vždy vymezený čas (dvě nebo čtyři minuty v závislosti na studii) na to, aby si prostředí supermarketu mohli prozkoumat a zvyknout si na způsob ovládání pohybu ve virtuální realitě (**explorační fáze**). Tato fáze byla zakomponována i za účelem vyhnutí se ovlivnění výkonu vlivem familiarity prostředí (zvyšující se výkon i přes narůstající obtížnost). V rámci explorační fáze respondentům nebyly zobrazovány názvy předmětů a jejich schopnost je rozpoznat závisela do jisté míry na jejich sémantických znalostech. Po explorační fázi byl započat první pokus (každý pokus představoval úroveň obtížnosti), který byl tvořen z celkem čtyř základních fází (kódování, pauza, vybavení, prezentace výsledků). Sekvenci jednoho pokusu můžete vidět na obrázku číslo 2. Úroveň obtížnosti byla zvyšována na základě zvýšení počtu předmětů (+ 2 položky) na nákupním seznamu pro každý pokus. Celkový počet pokusů se lišil na základě typu studie (4 či 5 pokusů).

### Explorační fáze (3 minuty)



### Fáze kódování – prezentace seznamu



### Prezentace výsledků



### Pauza (3 minuty)



### Fáze vybavení – sbírání předmětů

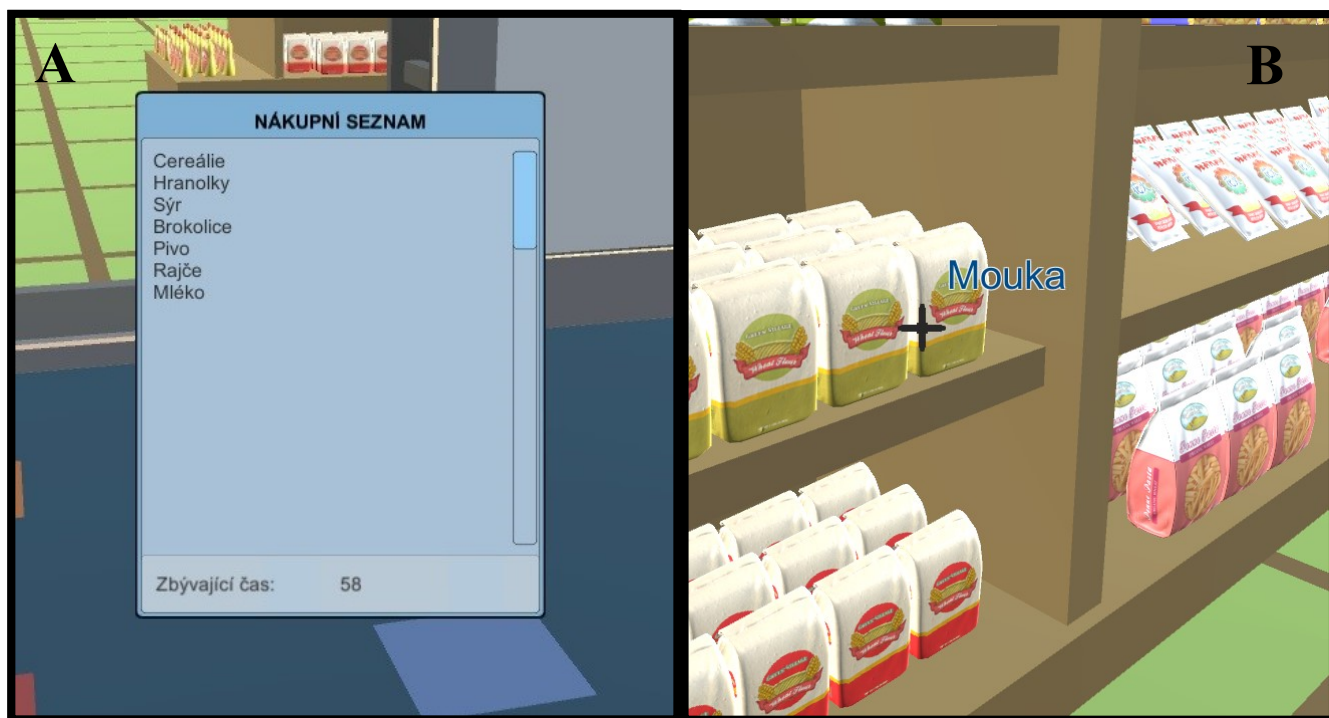


Obrázek č.2 – Explorační fáze a sekvence fází jednoho pokusu úNVS.

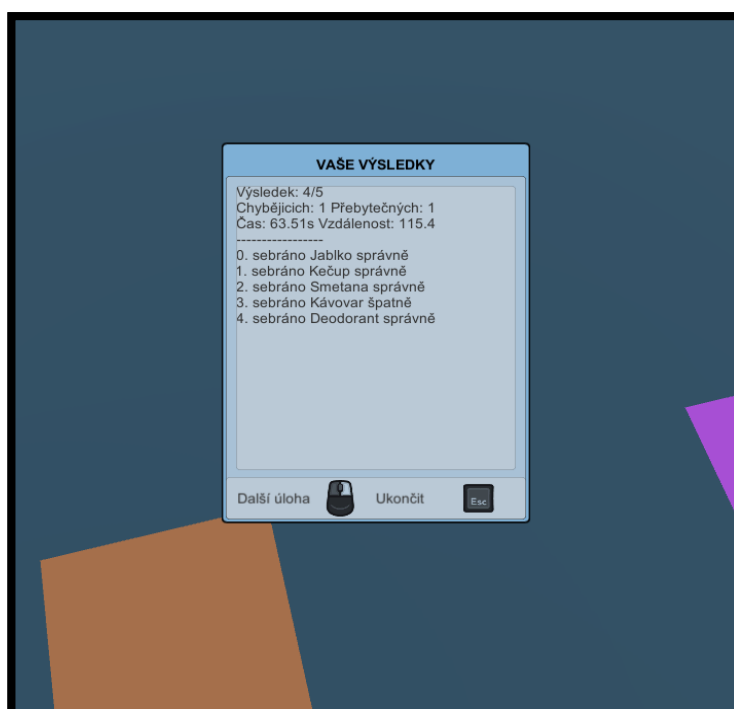
V průběhu **fáze kódování** byl respondentům na určitý časový úsek prezentován první seznam předmětů (patnáct vteřin pro první seznam, pro každý následující seznam byl časový limit navýšen o deset vteřin) (viz obrázek č.3A). Po prezentaci seznamu byla přítomna tři minuty dlouhá **pauza**. V první pilotní studii si během této pauzy respondenti mohly seznam dále opakovat (nebyl však již prezentován na obrazovce), v druhé pilotní studii a v hlavní výzkumné studii byl přítomen během této pauzy interferenční úkol, který měl zamezit udržení informace v pracovní paměti. Po uplynutí pauzy mohl respondent vstoupit do virtuálního obchodu a sesbírat zapamatované objekty v rámci **fáze vybavení**. Ve **fázi vybavení** nebyl stanoven žádný časový limit, respondenti byli pouze nabádáni k efektivitě z hlediska rychlosti řešení a ušlé vzdálenosti. Ve fázi vybavení proto můžeme sledovat jistou podobnost k testu Word-picture matching (přiřazení názvu k obrázku) určeného k diagnostice sémantické paměti, jak je uvedeno v teoretické části práce. Respondent však na této sémantické znalosti není naprosto závislý, jelikož mu je název předmětu zobrazen v okamžiku, kdy se vyskytne v jeho bezprostřední blízkosti a zaměří na něj kurzor myši (viz obrázek č.3B).

Na konci každého byl respondentovi prezentován jeho **výsledek** (viz obrázek č.4). V rámci reportování výsledků byl účastník informován o počtu správně sebraných předmětů, předmětů sebraných navíc a o ušlé vzdálenosti v supermarketu a času stráveném při řešení úlohy.

V každé studii byly vytvořeny dvě sady seznamů (verze A a verze B), které byly rozděleny mezi respondenty (liché A, sudé B).



**Obrázek č.3** A - Fáze kódování - prezentace nákupního seznamu. B – Fáze vybavení – sbírání předmětů.



**Obrázek č.4** - Prezentace výsledků pro jeden pokus.

## **Instrukce pro respondenty**

V rámci první pilotní studie byli respondenti k plnění úNVS instruováni takto:

*V tuto chvíli se budete nacházet v prostředí virtuálního supermarketu. V první části budete mít 2 minuty na to, abyste si supermarket prohlédli/a a zvykli/a si na ovládání úlohy (participantovi je názorně vysvětleno ovládání). Poté, co vyprší limit dvou minut, Vám bude prezentován na monitoru obrazovky nákupní seznam a Vaším úkolem bude pokusit si jej zapamatovat. Po určitém časovém limitu seznam zmizí a Vy budete muset čekat 3 minuty. Po této pauze bude Vaším úkolem zapamatované předměty v supermarketu nalézt a pomocí myšky je sesbírat. Tato část není nijak časově omezena, ale měl/a byste se snažit být efektivní a ujít co nejkratší vzdálenost a strávit v obchodě co nejméně času. Za chybu je považováno nesebrání správného předmětu a také sebrání předmětu, který na seznamu nebyl.*

V průběhu druhé pilotní studie a hlavní výzkumné části byli participanti k úNVS nabádáni takto:

*V tuto chvíli se budete nacházet v prostředí virtuálního supermarketu. V první části budete mít 4 minuty na to, abyste si supermarket prohlédli/a a zvykli/a si na ovládání úlohy (participantovi je názorně vysvětleno ovládání). Poté, co vyprší limit dvou minut, Vám bude prezentován na monitoru obrazovky nákupní seznam a Vaším úkolem bude pokusit si jej zapamatovat. Po určitém časovém limitu seznam zmizí a Vy budete se mnou provádět nějaký jiný úkol, je proto potřeba, abyste si seznam dobře zapamatoval. Po této pauze bude Vaším úkolem zapamatované předměty v supermarketu nalézt a pomocí myšky je sesbírat. Tato část není nijak časově omezena, ale měl/a byste se snažit být efektivní a ujít co nejkratší vzdálenost a strávit v obchodě co nejméně času. Za chybu je považováno nesebrání správného předmětu a také sebrání předmětu, který na seznamu nebyl.*

Některé z parametrů úlohy byly pozměněny na základě výsledků pilotních studií, tyto dále reportujeme v rámci příslušných podkapitol.



### 3. Analýza dat

Při statistické analýze dat byl v pilotních studiích sledován zejména výkon v úNVS napříč zvyšující se úrovní obtížnosti a rozdíl mezi výkonem mužů a žen. K statistickému porovnání středních hodnot bylo využito, vzhledem k malým vzorkům a nenormálnímu rozdělení dat, neparametrických metod. Konkrétně bylo využito Friedmanova testu, tedy neparametrické obdoby testu analýzy variance (ANOVA) pro účely posouzení efektu opakované prezentace úkolu s rostoucí náročností. Mann-Whitneyho neparametrický test byl aplikován k ověření specifických rozdílů mezi skupinami (muži/ženy, verze seznamů A/B). K porovnání výkonu pacientů vzhledem k výsledkům srovnávací skupiny bylo rovněž využito Mann-Whitneyho testu. K posouzení vztahů mezi výkonem v úNVS a standardními kognitivními testy bylo v pilotních studiích využito Pearsonovy korelace. V hlavní výzkumné části byla k popisu vztahu mezi výkonem v úNVS, kognitivními testy a psychiatrickými škálami využita regresní analýza, která umožňuje jeho důkladnější popis. K veškeré kvantitativní analýze dat bylo využito statistického softwaru SPSS verze 22.

Tato práce rovněž obsahuje kvalitativní analýzu, která se zaměřuje na porovnání rozdílů v trajektorii ušlé při plnění úNVS u pacientů a zdravých subjektů. Část práce je rovněž věnována strategiím využitým k zapamatování si položek na nákupním seznamu a jejich vliv na výkon v úNVS.

## **4. Pilotní studie I.**

Před zahájením testování úlohy u pacientů se schizofrenním onemocněním bylo provedeno pilotní testování za účelem prozkoumání průběhu vyšetření (jeho délka, vhodné pořadí metod, reakce respondentů na úNVS a jejich podněty k jejímu designu). Prvotní verze virtuální úlohy a výsledky této studie byly rovněž prezentovány v rámci konference PhD Existence v Olomouci a publikovány v příslušném sborníku viz. Příloha č.1 (Plechatá, Fajnerová, Hejtmánek, & Sahula, 2017).

### **4.1. Výzkumné hypotézy**

1. Se zvyšující se obtížností (zvyšujícím se počtem předmětů na seznamu) bude u respondentů narůstat počet chyb, ušlá vzdálenost a čas strávený plněním úlohy.
2. Výkon mužů a žen v úNVS s ohledem na počet chyb se nebude lišit.
3. Výkon mužů a žen se ve standardních testech kognice nebude lišit.
4. Výkon v úNVS bude korelovat s výkonem ve standardních testech paměti (Logická paměť I,II; AVLT)
5. Výkon v úNVS se nebude lišit mezi skupinami, které využili rozdílné verze seznamu slov (A nebo B)

### **4.2. Metodika**

#### **4.2.1. Výzkumný soubor**

První pilotní studie se zúčastnilo 11 zdravých dobrovolníků (bez závažných psychických či somatických obtíží v anamnéze) z toho 6 respondentů bylo ženského pohlaví ve věkovém rozpětí od 23 do 26 let ( $M=24.33$ ;  $SD=1,51$ ) a 5 respondentů bylo pohlaví mužského ve věkovém rozpětí 23 až 31 let ( $M=27.40$ ;  $SD=3,21$ ). Z hlediska vzdělání, 6 participantů dosáhlo inzeritního vzdělání a 5 respondentů završilo střední školu maturitní zkouškou. K účasti na experimentu byli dobrovolníci oslovováni prostřednictvím sociálních sítí.

#### **4.2.2. Využité metody**

Před započítáním testování probandů pomocí úNVS absolvovali účastníci vyšetření pomocí baterie psychologických testů, jejichž podrobný popis můžete nalézt výše. Zde uvádíme pouze konkrétních použitých metod:

- *Paměťový test učení (AVLT, AVLT odd., AVLT rek.) – Rey avlt*
- *Logická paměť I,II (LP, LP odd.)*
- *Test cesty (TMT A, TMT B)*

V původní baterii byly zahrnuty i rozšiřující metody, jako je Verbální fluence, Číselné řady a Rey-Osterriethova komplexní figura. Vzhledem k časové náročnosti však byly tyto metody po vyšetření dvou respondentů eliminovány a výkon v těchto úlohách nebyl dále analyzován.

- *Specifikování parametrů Únvs: Úloha obsahovala celkem pět úrovní obtížnosti – respondenti si měli zapamatovat 3, 5, 7, 9 a 11 položek na nákupním seznamu (seznamy slov byly tvořeny pouze **potravinami**). Před započítím měli respondenti 2 minuty na prozkoumání prostředí supermarketu a seznámení se s ovládáním úlohy v rámci **explorační fáze**. Následovala **fáze kódování**, kdy byl účastníkům prezentován první seznam se třemi položkami. Poté byla přítomna 3 minuty dlouhá pauza, kdy na obrazovce nebyl zobrazen nákupní seznam, respondentům však nebylo zabráněno jeho opakování (nebyl přítomen žádný interferenční úkol). Po uplynutí pauzy, následovala **fáze vybavení**, kdy bylo úkolem účastníka aktivně vyhledat zapamatované předměty v prostředí virtuálního supermarketu. Po splnění úrovně byla účastníkovi poskytnuta zpětná vazba ve fázi **prezentování výsledků**. Jednotlivé fáze testu (Fáze kódování, pauzy, vybavení a prezentování výsledků byla opakována celkově v 5 pokusech (pro každou úroveň obtížnosti)*
- *Krátký debriefingový rozhovor o využitých strategiích.*

Po ukončení testování pomocí kognitivních testů a virtuální úlohy následoval krátký **debriefingový rozhovor** s účastníky, kteří byli stručně dotazováni na strategie, které využili při zapamatování si nákupního seznamu a také na připomínky a podněty, které je napadají k podobě úlohy (srozumitelnost, přehlednost, technické vlastnosti či podoba uspořádání a rozmístění předmětů v supermarketu).

Celková časová náročnost experimentu byla přibližně 1,25 hodiny.

### 4.3. Analýza dat a výsledky

V rámci úlohy úNVS je možné analyzovat dva typy chyb: sebrání nesprávného předmětu (chyba navíc - analogie konfabulace v AVLT – chyba A) nebo naopak nesebrání správného

objektu (chyba opomenutí - chyba B). S ohledem na nízký počet chyb a malý výzkumný vzorek byly pro účely statistické analýzy oba typy chyb sloučeny (viz Tabulka č.1).

Tabulka č. 1 - Počet chyb v úNVS pro muže a ženy

Úroveň	Chyba A – muži	Chyba B – muži	Chyba A – ženy	Chyba B – ženy
5 předmětů	0.2 (0.45)	0.2 (0.45)	0.17 (0,41)	0.17 (0.41)
7 předmětů	0.8 (1.3)	1 (0.71)	0.17 (0.41)	0.17 (0.41)
9 předmětů	2 (2.12)	3.4 (2.19)	0.33 (0.52)	0.83 (0.98)
11 předmětů	2.8 (2.17)	3.2 (1.92)	1 (0.89)	2 (2.1)

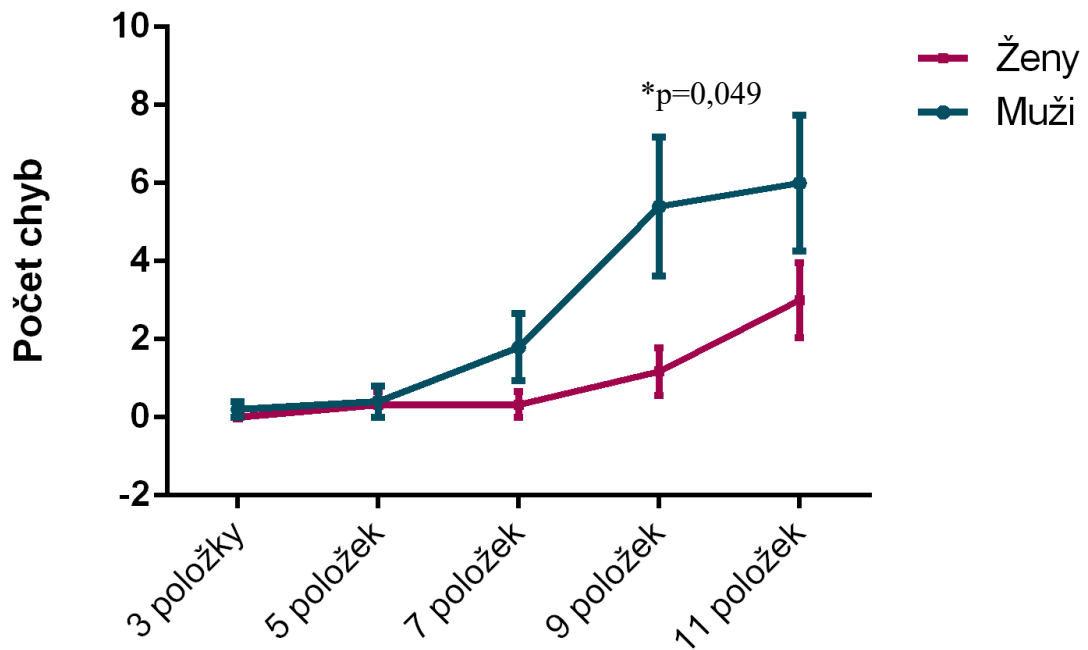
*Hypotéza č.1: Se zvyšující se obtížností (zvyšujícím se počtem předmětů na seznamu) bude u respondentů narůstat počet chyb, ušlá vzdálenost a čas strávený plněním úlohy.*

Vzhledem k nízkému počtu participantů, byl k analýze výkonu v úNVS zvolen neparametrický Friedmanův test. Na základě statistické analýzy byla potvrzena zvyšující se obtížnost úrovní vzhledem k narůstajícímu počtu chyb,  $\chi^2(4, N=11)=26.6$ ,  $p < 0.001$ , vzrůstající ušlé vzdálenosti  $\chi^2(4, N=11)=17.2$ ,  $p < 0.01$  a rovněž ve vztahu k času strávenému řešením úlohy  $\chi^2(4, N=11)=26.5$ ,  $p < 0.001$ .

*Hypotéza č.2: Výkon mužů a žen v úNVS s ohledem na počet chyb se nebude lišit.*

Výkon žen v úNVS byl ve všech úrovních průměrně lepší než výkon mužů (viz Graf č.1). Statistická analýza provedena pomocí Mann-Whitneyho U testu však odhalila, že signifikantní byl rozdíl pouze na úrovni 9 předmětů,  $U=4.5$ ,  $Z=-1.97$ ,  $p=0,049$ ,  $r=-0,59$ .

Po zpracování **Bonferroniho korekce pro opakovaná statistická měření nebyl tento rozdíl signifikantní**, což přikládáme zejména malému vzorku analyzovaných subjektů.



**Graf č.1 - Medián chyb a standardní chyba průměru (SEM) pro jednotlivé úrovně obtížnosti u mužů a žen.**

*Hypotéza č. 3: Výkon mužů a žen se ve standardních testech kognice nebude lišit.*

V následné analýze byla pozornost věnována psychologickým testům a rozdílu mezi pohlavím. Na základě statistické analýzy pomocí Mann-Whitneyho U testu bylo zjištěno, že výkon mužů a žen se napříč psychologickými testy významně nelišil (viz Tabulka č. 2)

Tabulka č. 2 - Průměrné hrubé skóre mužů a žen (SD) v jednotlivých testových metodách a skupinové rozdíly zachyceny Mann-Whitney U testem.

Test	Muži	Ženy	U	Z	p
AVLT	46.6 (10.6)	54.6 (8.6)	9	-1.10	0.27
AVLT-oddálené	10.6 (3.5)	12.6 (2.4)	9.5	-1.02	0.31
AVLT-rekognice	48.4 (1.6)	49.1 (0.7)	11	-0.76	0.45
LP	46.2 (8.7)	51.6 (13.7)	14	-0.91	0.93
LP-oddálené	33.2 (4.2)	32.1 (8.2)	10.5	-0.82	0.41
TMT-A	24.4 (4.8)	20 (4.8)	7.5	-1.38	0.17
TMT-B	58.6 (22.6)	46.8 (10.5)	10	-0.91	0.36

Hypotéza č.4: Výkon v úNVS bude korelovat s výkonem ve standardních testech paměti (Logická paměť I,II; AVLT)

Rovněž nás při naší analýze zajímal vztah mezi úNVS a baterií psychologických testů. Signifikantní negativní korelace byly zaznamenány zejména na nejobtížnější úrovni (pro 11 předmětů) s výkonem v Paměťovém testu učení (AVLT), a to v případě celkové kapacity paměti, oddáleného vybavení i rekognice. Silné negativní korelace s AVLT byly zaznamenány i na nejnížší úrovni (pro 3 předměty na seznamu). Nebyla však nalezena signifikantní korelace se testem Logické paměti (LP) (pro podrobnější informace viz Tabulka č.3). **Po Bonferroniho korekci na opakovaná měření byla signifikance zachována pouze v případě korelace s celkovým skóre AVLT,  $r=-0,82$ ,  $p<0.001$ .**

Tabulka č.3 – Pearsonova korelace ( $r$ ) počtu chyb v úNVS pro jednotlivé úrovně se standardními testy paměti.

Test		3 předměty	5 předmětů	7 předmětů	9 předmětů	11 předmětů
AVLT	r	-0.33	0.00	-0.54	-0.47	-0.82**
	p	0.32	1.00	0.09	0.14	0.00
AVLT-oddálené	r	-0.63*	0.04	-0.30	-0.43	-0.67*
	p	0.04	0.90	0.37	0.18	0.02
AVLT-rekognice	r	-0.75*	0.07	-0.26	-0.54	-0.67*
	p	0.01	0.83	0.44	0.08	0.02
LP	r	-0.49	0.54	0.00	-0.06	-0.44
	p	0.12	0.09	1.00	0.85	0.17
LP- oddálené	r	-0.19	0.18	0.06	0.42	-0.19
	p	0.58	0.59	0.86	0.20	0.58

\* $p<0,05$ , signifikantní před zavedením Bonferroniho korekce, \*\* $p<0,001$ , signifikantní rovněž po Bonferroniho korekci

*Hypotéza č.5: Výkon v úNVS se nebude lišit mezi skupinami, které využili rozdílné verze seznamu slov (A nebo B).*

Na základě Mann-Whitneyho U testu nebyl nalezen signifikantní rozdíl mezi výkonem respondentů, kteří využívali seznam A, oproti subjektům, kterým byla předkládána verze B, a to na žádné z úrovní obtížnosti. Podrobněji viz tabulka č 4.

*Tabulka č. 4 - Porovnání výkonu respondentů (medián chyb, minimum a maximum), kteří absolvovali testování pomocí verze A/B.*

	<i>MED chyb A</i>	<i>MED chyb B</i>	<i>Mann-Whitney U</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
<i>3 položky</i>	0(0,0)	0(0,1)	12.5	-0.913	0.361
<i>5 položek</i>	0(0,2)	0(0,2)	14.5	-0.136	0.892
<i>7 položek</i>	0(0,5)	0,5(0,2)	14	-0.2	0.841
<i>9 položek</i>	1(0,6)	3(0,11)	12.5	-0.469	0.639
<i>11 položek</i>	4(2,10)	3,5(0,9)	12	-0.549	0.583

#### **4.4. Závěr a diskuze I. pilotní studie**

Zajímavý nález efektu pohlaví na výkon v úloze je velice pravděpodobně způsobem rozdílnou volbou paměťových strategií. Rozhovor s participanty po ukončení úNVS poukázal na to, že ženy využívaly především kategorizování seznamu v podobě receptu nebo jídelních chodů, muži se naopak opírali zejména o prostorové charakteristiky prostředí (např. rozmístění produktů v supermarketu). Z výsledků je patrné, že zvolená strategie silně ovlivnila výkon v úloze. Možným vysvětlením je nižší efektivita využití prostorových charakteristik na méně komplexním prostoru či nevhodně zvolené prostorové uspořádání supermarketu, které podobné strategie ztížilo. Důležitým aspektem zde nicméně je právě demonstrace efektu spontánně volených strategií na úspěšnost při řešení úkolu.

Nicméně přesto, že tento efekt nám poukázal význam využitích mnemonických strategií, v případě využití této úlohy jako remediačního nástroje, není vliv pohlaví žádoucí. V další pilotní studii jsme se proto zaměřili na rozšíření sortimentu supermarketu tak, aby nebylo pro ženy tak snadné si položky na seznamu jednoduše spojit.

Pozitivní je rovněž zjištění výrazných korelací s klasickými testy paměti, zejména tedy s Paměťovým testem učení.

Tento nále z samozřejmě není překvapivý, vzhledem k faktu, že celý koncept úloh byl inspirován úlohami zaměřující se na zapamatování a vybavení si seznamu slov. Chybějící statistická signifikance korelací zejména v případě logické paměti může být způsobena velmi malým vzorkem respondentů a jeho heterogenitou.

Tímto se rovněž dostáváme k problémům s interpretací těchto výsledků. Jedná se pouze o pilotní studii, která nám měla pomoci v určení dalšího směru ve vývoji úNVS. Popsaný vzorek je do jisté míry heterogenní a velmi malý, rovněž věk mužů (ačkoliv statisticky nesignifikantní) je mírně vyšší, než je tomu v případě žen. Vzdělání respondentů je rovněž heterogenní.

Na druhou stranu si můžeme povšimnout, že výkon v baterii standardních kognitivních testů nepoukazuje na rozdíl v oblasti kognice mezi muži a ženami. Tento nále z může rovněž nasvědčovat zásadnímu vlivu využitých strategií při kódování verbální informace.

Tyto předběžné poznatky nás dovedly k určitým změnám parametrů úlohy v další pilotní studii. Mimo redukování poměru potravin na seznamu na 50 % a zařazení dalších, více heterogenních položek, byla v dalších studiích zařazena interferenční úloha mezi kódováním a vybavením předmětů. Účelem je snaha o eliminování možnosti opakování položek v průběhu pauzy v rámci fonologické smyčky pracovní paměti. Oddálení vybavení a zamezení konsolidace informací v tomto období považují někteří autoři za postačující podmínku pro diagnostiku úrovně deklarativní paměti a nikoliv pracovní (viz teoretická část, Montoya et al., 2006).

## **5. Pilotní studie II.**

Druhá pilotní studie byla provedena zejména s účelem eliminování efektu pohlaví, které byl pozorován ve studii předchozí. Jak již bylo zmíněno, v aktuální verzi úNVS byl částečně změněn design prodejny a polovinu z produktů nyní tvořilo zboží mimo potraviny. Rovněž byl mezi fází kódování a fází vybavení zahrnut interferenční úkol (konkrétně Test cesty A/B a rozhovor). Výsledky druhé pilotní studie byly rovněž prezentovány na konferenci International Conference on Virtual Rehabilitation v Montrealu (Plechátá, Fajnerová, Hejtmánek, & Sahula, 2017), rozšířený abstrakt uvádíme v Příloze č.2.



## 5.1. Výzkumné hypotézy

1. Se zvyšující se obtížností (zvyšujícím se počtem předmětů na seznamu) bude u respondentů narůstat počet chyb, ušlá vzdálenost a čas strávený plněním úlohy.
2. Výkon mužů a žen v úNVS s ohledem na počet chyb se nebude lišit.
3. Výkon mužů a žen se ve standardních testech kognice nebude lišit.
4. Výkon v úNVS bude korelovat s výkonem ve standardních testech paměti (Logická paměť I,II; AVLT)

## 5.2. Metodika

### 5.2.1. Výzkumný soubor

Druhé pilotní studie se zúčastnilo celkem 15 zdravých dobrovolníků (bez závažných psychických či neurologických obtíží v anamnéze). Soubor tvořilo 7 mužů ve věkovém rozpětí od 23 do 31 let ( $M=26,29$ ;  $SD=3,59$ ) a 8 žen ve věku od 18 do 32 let ( $M=23,75$ ;  $SD=3,92$ ), kteří byli k účasti na výzkumné studii osloveni prostřednictvím sociálních sítí. Co se týče vzdělání, 8 participantů završilo vysokoškolské studium, 6 studium střední školy s maturitou a nejmladší respondentka byla v době testování studentkou střední školy.

### 5.2.2. Využití metody

- *Paměťový test učení (AVLT)*
- *Specifika úNVS*: Úloha obsahovala celkem pět úrovní obtížnosti jako v minulé studii, seznamy slov ovšem zahrnovaly pouze 50% potravin, zbývajících 50% tvořily jiné položky (hračky, drogerie, kancelářské potřeby, elektronika apod.) **Explorační fáze** trvala v této studii 4 minuty. Následovala **fáze kódování** s prezentací seznamu. Poté byla přítomna 3 minuty dlouhá pauza, kdy na obrazovce nebyl zobrazen nákupní seznam a respondentům bylo zabráněno opakování seznamu – plnily úlohy **TMT A/B** a byly dotazováni na další doplňující informace. Po uplynutí pauzy, následovala **fáze vybavení** a poté fáze **prezentování výsledků**. Fáze kódování, pauzy, vybavení a prezentování výsledků byla rovněž opakována celkově 5krát (pro každou úroveň obtížnosti).
- *Test cesty (TMT A/B)*
- *Krátký debriefingový rozhovor o využitých strategiích.*

Vzhledem k výsledkům předchozí pilotní studie byla v rámci snahy o redukce času testování vynechána úloha Logická paměť. Po ukončení testování pomocí kognitivních testů a virtuální úlohy následoval shodný krátký debriefingový rozhovor s účastníky obdobně jako ve studii předchozí.

Celková časová náročnost experimentu byla přibližně 1 hodina.

### 5.2.3. Analýza dat a výsledky

Oba typy chyb v úNVS byly pro účely statistické analýzy sloučeny obdobně jako v Pilotní studii I. (viz Tabulka č.5).

Tabulka č. 5 - Počet chyb v úNVS pro muže a ženy

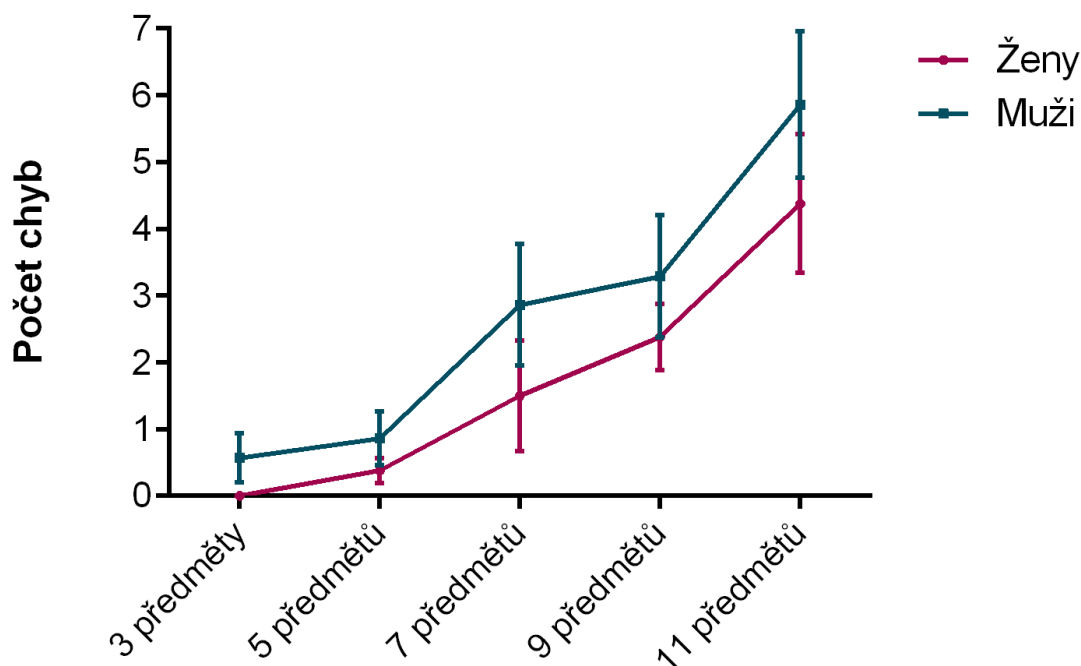
Úroveň	Chyba A – muži	Chyba B – muži	Chyba A – ženy	Chyba B – ženy
5 předmětů	0.29 (0.49)	0.29 (0.49)	0 (0)	0 (0)
7 předmětů	0.14 (0.38)	0.71 (0.95)	0 (0)	0.38 (0.518)
9 předmětů	0.57 (0.79)	2.29 (1.8)	0.38 (1.061)	1.13 (1.356)
11 předmětů	0.57 (1.13)	2.71 (1.7)	0.38 (0.518)	2 (1.414)

*Hypotéza č.1: Se zvyšující se obtížností (zvyšujícím se počtem předmětů na seznamu) bude u respondentů narůstat počet chyb, ušlá vzdálenost a čas strávený plněním úlohy.*

Na základě statistické analýzy byla potvrzena zvyšující se obtížnost úrovní vzhledem k narůstajícímu počtu chyb,  $\chi^2(4; N=15)= 37,251$ ,  $p < 0.001$ , vzrůstající ušlé vzdálenosti  $\chi^2(4; N=15)= 39,63$ ,  $p < 0.01$  a rovněž ve vztahu k času strávenému řešením úlohy  $\chi^2(4; N=15)= 35,47$ ,  $p < 0.001$ .

*Hypotéza č.2: Výkon mužů a žen v úNVS s ohledem na počet chyb se nebude lišit.*

Výkon žen v úNVS byl ve všech úrovních průměrně lepší než výkon mužů (viz Graf č.2). Statistická analýza provedena pomocí Mann-Whitneyho U testu však odhalila, že na žádné z úrovní tento rozdíl nebyl statisticky signifikantní.



**Graf č.2** - Průměr chyb a standardní chyba průměru (SEM) pro jednotlivé úrovně obtížnosti u mužů a žen.

Hypotéza č. 3: Výkon mužů a žen se ve standardních testech kognice nebude lišit.

V následné analýze byla pozornost věnována psychologickým testům a rozdílu mezi pohlavími. Na základě statistické analýzy pomocí Mann-Whitneyho U testu bylo zjištěno, že výkon mužů a žen se napříč psychologickými testy významně neliší (viz Tabulka č. 6)

**Tabulka č. 6** - Průměrné hrubé skóre mužů a žen (SD) v jednotlivých testových metodách a skupinové rozdíly zachyceny Mann-Whitney U testem a příslušná signifikance.

Test	Muži	Ženy	U	Z	p
AVLT	53.71 (9.05)	60.25 (5.01)	18.00	-1.16	0.246
AVLT-oddálené	10.86 (3.81)	13.38 (1.41)	18.00	-1.18	0.239
AVLT-rekognice	48.14 (2.12)	49.88 (0.35)	14.00	-1.93	0.053
TMT-A	24.14 (9.46)	25.38 (6.78)	24.00	-0.47	0.642
TMT-B	60.86 (26.51)	65.38 (30)	25.50	-0.29	0.772

*Hypotéza č.4: Výkon v úNVS bude korelovat s výkonem ve standardních testech paměti (Logická paměť I,II; AVLT)*

Rovněž nás při naší analýze zajímal vztah mezi úNVS a Paměťovým testem učení (AVLT) Signifikantní negativní korelace byly zaznamenány zejména u počtu chyb na úrovni 5 a 7 předmětů a výkonem v Paměťovém testu učení (AVLT), a to v případě celkové kapacity paměti, oddáleného vybavení i rekogniciv (pro podrobnější informace viz Tabulka č.7). **Po Bonferroniho korekci na opakovaná měření byla signifikance zachována v případě korelace chyb u 5 předmětů s celkovým skóre AVLT,  $r=-0,76$ ,  $p=0,001$  a s oddáleným vybavením AVLT,  $r=-0,83$ ,  $p<0,001$ .**

*Tabulka č.7 – Pearsonova korelace (r) počtu chyb v úNVS pro jednotlivé úrovně se standardními testy paměti a příslušné hladiny signifikance (p).*

Test		3 předměty	5 předmětů	7 předmětů	9 předmětů	11 předmětů
AVLT	r	-0.06	-0.76**	-0.61*	-0.3	-0.41
	p	0.822	0.001	0.017	0.278	0.13
AVLT-odd.	r	-0.16	-0.83**	-0.54*	-0.15	-0.28
	p	0.561	<0.001	0.039	0.585	0.31
AVLT- rek.	r	-0.26	-0.50	-0.54*	-0.06	-0.38
	p	0.35	0.06	0.037	0.826	0.159

\* $p<0,05$ , signifikantní před zavedením Bonferroniho korekce, \*\* $p<0,001$ , signifikantní rovněž po Bonferroniho korekci

*Hypotéza č.5: Výkon v úNVS se nebude lišit mezi skupinami osob, které využily rozdílné verze seznamu slov (A nebo B).*

Na základě Mann-Whitneyho U testu nebyl nalezen signifikantní rozdíl mezi výkonem respondentů, kteří využívali seznam A, oproti subjektům, kterým byla předkládána verze B, a to na žádné z úrovní obtížnosti. Podrobněji viz tabulka č 8.

**Tabulka č. 8 - Porovnání výkonu respondentů (medián chyb, minimum a maximum), kteří absolvovali testování pomocí verze A/B a výsledky příslušných statistických testů.**

	<i>MED chyb A</i>	<i>MED chyb B</i>	<i>U</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
<i>3 položky</i>	0(0.0)	0(0.2)	21.00	-1.37	0.17
<i>5 položek</i>	0(0.2)	0(0.2)	28.00	0	1
<i>7 položek</i>	1(1.7)	0.5(0.7)	19.00	-1.07	0.28
<i>9 položek</i>	3(0.4)	2.5(1.8)	28.00	0	1
<i>11 položek</i>	6(1.10)	4(1.10)	16.00	-1.40	0.16

#### 5.2.4. Závěr a diskuze II. pilotní studie

Druhá pilotní studie potvrdila možnost eliminování rozdílu ve výkonu v úNVS u mužů a žen pomocí začlenění heterogenních položek do nákupního seznamu. Toto zjištění do jisté míry podporuje naši hypotézu týkající se vlivu zvolených kódovacích strategií na míru chybovosti v úNVS. V této studii byly participanti nuceni využít jiných strategií než ve studii první, kdy bylo shlukování položek na základě receptů či jídelních chodů efektivní. V této verzi úlohy účastníci aplikovali jiné techniky, jako je asociace mezi položkami, rozmístění předmětů v supermarketu a představa cesty obchodem při jejich sběru či vizualizace položek nákupu. Tyto způsoby zapamatování pravděpodobně již nejsou do takové míry závislé na pohlaví respondenta.

Je ovšem nutné tyto poznatky dále ověřit na rozsáhlejším, reprezentativním vzorku respondentů, a to včetně vztahu úNVS ke standardně využívaným paměťovým úlohám. Ačkoliv byla nalezena korelace se všemi hodnocenými oblastmi AVLT, tato korelace značně kolísá napříč úrovní obtížnosti úNVS. Navíc po zavedení Bonferonniho korekce na opakovaná měření je pouze zlomek korelací stále signifikantní. K validizaci metody úNVS by bylo potřeba výrazné rozšíření této studie. Je však nutno podotknout, že validizace úNVS jako diagnostického nástroje paměťového deficitu není předmětem této práce. Je rovněž nutné podotknout, že z hlediska podstaty úNVS je celkový skóre AVLT značně odlišný, vzhledem k interferenčnímu úkolu a neopakované prezentaci seznamu u úNVS. V dalším výzkumu se proto rovněž zaměříme i na další proměnné AVLT, jako je například AVLT B či AVLT 6.

## **6. Hlavní výzkumná část**

### **6.1. Výzkumné hypotézy**

1. Se zvyšující se obtížností (zvyšujícím se počtem předmětů na seznamu) bude u respondentů v experimentální i srovnávací skupině narůstat počet chyb, ušlá vzdálenost a čas strávený plněním úlohy.
2. Výkon pacientů bude ve standardních kognitivních testech deficientní oproti výkonu osob ve srovnávací skupině.
3. Výkon experimentální skupiny ve všech oblastech úNVS (počet chyb, čas strávený řešením úlohy, ušlá vzdálenost) bude signifikantně nižší oproti výkonu skupiny srovnávací.
4. Výkon ve standardních paměťových testech, testech rychlosti zpracování informací a testu pozornosti bude predikovat výkon v úNVS jak u experimentální, tak srovnávací skupiny.
5. Výkon v úNVS pacientů bude ovlivněn mírou negativních příznaků sledovaných pomocí PANSS, nikoliv však příznaky pozitivními a délkou onemocnění.

### **6.2. Sběr dat**

S možností účasti na studii bylo osloveno několik zdravotnických zařízení. Vývoj úlohy probíhal v rámci Národního ústavu duševního zdraví (NÚDZ) v Klecanech, jakožto metody určené k využití v probíhajících remediačních programech u pacientů se schizofrenií. Průběh studie byl schválen etickou komisí NÚDZ. V NÚDZ byli oslovováni pacienti z uzavřeného oddělení pro léčbu psychotických poruch. Vzhledem k značnému počtu studií probíhajících na pacientech s první epizodou schizofrenie v prostorách NÚDZ, bylo však možno přizvat k účasti pouze pacienty s chronickým průběhem onemocnění. Z důvodu nízkého počtu chronických pacientů přítomných v NÚDZ byly následně osloveny další zařízení, a to:

- Psychiatrická nemocnice Bohnice
- Psychiatrická nemocnice v Opavě
- Oddělení psychiatrie v rámci Fakultní nemocnice v Ostravě
- Občanské sdružení FOKUS
- Psychiatrická nemocnice Kosmonosy
- Psychoterapeutický stacionář (PS)– Centrum duševního zdraví v Karviné

Zájem o spolupráci byl potvrzen, kromě NUDZ, ze strany PN Kosmonosy a Psychoterapeutického stacionáře v Karviné. V těchto třech zařízeních byl získán výsledný soubor pacientů s chronickým onemocněním schizofrenie.

Veškerá vyšetření byla administrována autorkou práce. V případě pacientů bylo testování prováděno v prostorách Národního ústavu duševního zdraví, Psychoterapeutického stacionáře v Karviné či v Psychiatrické nemocnici Kosmonosy. Data týkající se délky onemocnění, počtu hospitalizací a aktuální medikace byly získány od ošetřujících lékařů. Hodnoty pro psychiatrickou škálu pozitivních a negativních symptomů (PANSS) byly získány na základě strukturovaného rozhovoru s pacientem a údajů od ošetřujících lékařů.

V rámci výzkumu schizofrenie nepanuje jasný konsensus týkající se rozlišení chronických pacientů se schizofrenií a pacientů s první epizodou. V tomto výzkumu se obdobně jako v jiných studiích přikláníme k definici chronicity jako onemocnění schizofrenního okruhu trvajícího déle než 1,5 roku (např. Ellison-Wright, Glahn, Laird, Thelen, & Bullmore, 2008; Kong et al., 2011). V jiných studiích se však můžeme setkat s definicí chronicity ve vztahu k počtu hospitalizací (3 a více) (např. Salisbury, Shenton, Griggs, Bonner-Jackson, & McCarley, 2002). Toto kritérium je ale často složitě aplikovatelné zejména s ohledem na různorodý průběh onemocnění.

## **6.3. Metodika**

### **6.3.1. Výzkumný soubor**

Do **experimentální skupiny (ES)** byli zařazeni pacienti s onemocněním schizofrenního spektra (diagnóza F20.X), kteří splňovali následující kritéria:

- Délka onemocnění delší než <18 měsíců (což jsme pro účely této studie považovali za definici chronicity onemocnění, jak uvádíme výše).
- Věkové rozmezí 18-55 let.
- Nepřítomnost žádného dalšího psychiatrického onemocnění.
- Nepřítomnost vážného somatického či neurologického onemocnění, které by zamezovalo účasti ve studii.
- Nepřítomnost vážného úrazu či operace hlavy v anamnéze.

Pacienti, kteří splňovali tato kritéria byli ve zmíněných zařízeních (NÚDZ, PN Kosmonosy, PS Karviná) osloveni s možnou účastí ve studii. Pokud projeví o účast zájem byl jim předložen k podpisu Informovaný souhlas (viz Příloha č.3).

Po náboru pacientů byli oslovováni zdraví dobrovolníci, kteří by mohli být zařazeni do srovnávací skupiny. **Dobrovolníci byli párování k pacientům z experimentální skupiny na základě věku, pohlaví a dosaženého vzdělání.**

Pro účast na studii museli participant z **srovnávací skupiny** splňovat následující kritéria:

- Věkové rozpětí 18-55 let.
- Nepřítomnost žádného psychiatrického onemocnění.
- Nepřítomnost vážného somatického či neurologického onemocnění, které by zamezovalo účasti ve studii.
- Nepřítomnost vážného úrazu či operace hlavy v anamnéze.
- Bez znalosti využitých kognitivních testů.

Dobrovolníci ze srovnávací skupiny rovněž podepsali Informovaný souhlas k účasti na studii (viz Příloha č.4).

Celkový počet respondentů studie byl 40 osob (20 pacientů, 20 zdravých dobrovolníků). V rámci experimentální skupiny jedna respondentka nedokončila testování experimentální úlohou úNVS (její výsledky úNVS nebyly zařazeny do analýzy). Deset respondentů z ES bylo osloveno v PS v Karviné, sedm pacientů v NÚDZ v Klecanech a tři pacienti byli hospitalizováni v PN Kosmonosy. Demografické charakteristiky respondentů ES a SS jsou uvedeny v Tabulce č.9, kde můžeme vidět, že vzorky jsou z hlediska vzdělání a pohlaví naprosto totožné, není proto nutné tyto proměnné statisticky porovnávat. Rozdíly v průměrném věku skupin nejsou signifikantní.

Pro lepší představu o klinickém stavu pacientů z experimentální skupin udáváme popis vzorku z pohledu psychiatrických škál, délky onemocnění a počtu hospitalizací (viz Tabulka č.10). Jelikož zařazení pacienti užívali variabilní medikaci, uvádíme jenom její výčet v podobě generických názvů léčiv. Z typických neuroleptik užívalo několik pacientů haloperidol, u atypických antipsyhotik šlo nejčastěji o klopazin, amisulprid, risperidon, kvetiapin, olanzapin a paliperidon.



Několik pacientů užívalo i jiná neuroleptika a léčiva, např. benzodiazepíny pro léčbu úzkostných stavů (klonazepam a alprazolam), antidepresiva (lithium, valproát, fluvoxolam, citalopram, venlafaxin), antiparkinsonikum na zmírnění nežádoucích účinků (akineton), hormonální léčiva (letrox), antihistaminika a doplňky stravy, zejména vitamíny a minerály.

**Tabulka č.9 – Popis vzorku – demografické údaje a statistické srovnání rozdílu mezi skupinami.**

	<i>ES</i>	<i>SS</i>	<i>Rozdíl mezi skupinami</i>		
<i>N</i>	20	20	-	-	-
<i>N mužů</i>	12	12	-	-	-
<i>N žen</i>	8	8	-	-	-
<i>Věkové rozpětí</i>	23-55	22-54	-	-	-
	<i>Průměr (SD)</i>		<i>Mann-Whitney U</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
<i>Věk</i>	35.3 (10.70)	35.05 (10.48)	193.50	-0.18	0.86
<i>Věk mužů</i>	32.25 (8.66)	31.92 (8.44)	69.50	-0.15	0.89
<i>Věk žen</i>	39.88 (12.39)	39.75 (12.01)	30.50	-0.16	0.88
<i>Vzdělání*</i>	2.6 (0.75)	2.6 (0.75)	-	-	-

\*Vzdělání bylo kódováno jako: základní škola=1, odborné učiliště bez maturity=2, střední škola s maturitou=3; vysokoškolské vzdělání=4

**Tabulka č.10 - Popis klinických faktorů u experimentální skupiny**

<i>Psychiatrické údaje</i>	<i>Průměr (SD)</i>	<i>MIN-MAX</i>
<i>PANSS</i>	55.05 (18.28)	37-84
<i>PANSS-P</i>	11.35 (4.33)	7-17
<i>PANSS-N</i>	15.40(7.31)	7-29
<i>PANSS-G</i>	28.30 (9.06)	22-40
<i>GAF</i>	65.5 (18.49)	40-90
<i>BDI</i>	9.58 (6.54)	0-23
<i>BAI</i>	12.21 (8.30)	0-26
<i>Délka onemocnění (v letech)</i>	12.63 (7.6)	2-27
<i>Počet hospitalizací</i>	3.15 (2.16)	0-7

### 6.3.2. Využité metody a průběh vyšetření

Jak bylo uvedeno výše, před započítím vyšetření byl participant seznámen s průběhem výzkumu pomocí Informovaného souhlasu. Testování pomocí experimentální úlohy úNVS předcházelo vyšetření kognitivními testy, jejichž pořadí administrace odpovídá níže uvedenému. Testy TMT A/B byly administrovány v průběhu pauz mezi kódováním a vybavením nákupního seznamů, obdobně jako dotazníky BDI a BAI, a to jak u experimentální, tak srovnávací skupiny. Po skončení testování pomocí úNVS byli účastníci doptáváni na strategie využití při zapamatování předmětů. V případě experimentální skupiny poté následoval strukturovaný rozhovor za účelem ohodnocení stavu pacienta pomocí PANSS. Z rozhovoru a pozorování byly získány údaje k získání skóre GAF.

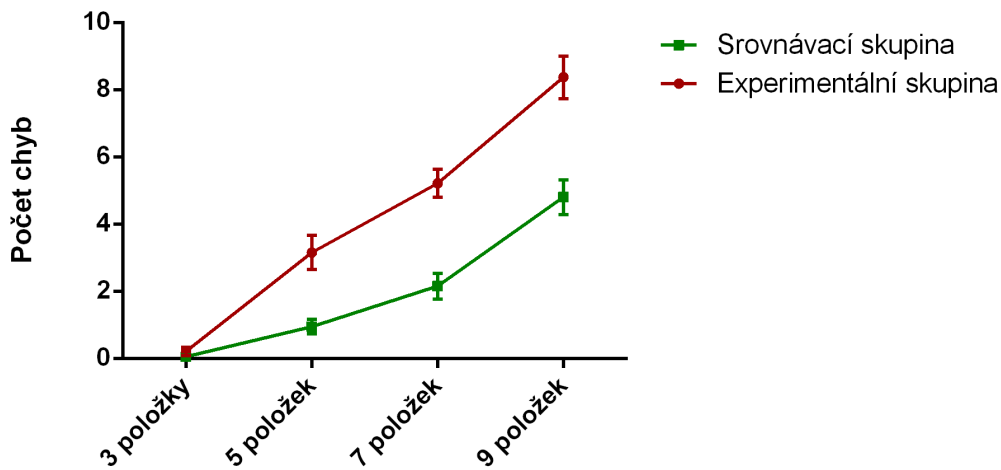
- *Paměťový test učení (AVLT)*
- *Logická paměť I (LP)*
- *Test setrvalé pozornosti (CPT)*
- *Paměťový test učení (AVLT odd., AVLT rek.)*
- *Logická paměť II (LP-odd.)*
- *Test cesty (TMT A, TMT B)*
- *Specifika úNVS: Úloha obsahovala celkem čtyři úrovně obtížnosti (pro 3,5,7 a 9 položek), seznamy slov opět zahrnovaly pouze 50 % potravin, zbývajících 50 % tvořily jiné položky (hračky, drogerie, kancelářské potřeby, elektronika apod.). **Explorační fáze** trvala opět 4 minuty. Následovala **fáze kódování** s prezentací seznamu. Poté byla přítomna 3 minuty dlouhá pauza, kdy na obrazovce nebyl zobrazen nákupní seznam a respondentům bylo zabráněno opakování seznamu – plnily úlohy **TMT A/B a vyplnili dotazníky BDI a BAI**. Po uplynutí pauzy, následovala **fáze vybavení** a poté fáze **prezentování výsledků**. Fáze kódování, pauzy, vybavení a prezentování výsledků byla rovněž opakována celkově 4krát (pro každou úroveň obtížnosti).*
- *Krátký debriefingový rozhovor ohledně využitých strategií při úNVS*
- *Psychiatrické škály: BAI, BDI, PANSS, GAF*

Celková časová náročnost vyšetření u srovnávací skupiny byla přibližně 1,5-2 hodiny. V případě skupiny experimentální účast na výzkumu trvala přibližně 2-2,5 hodiny.

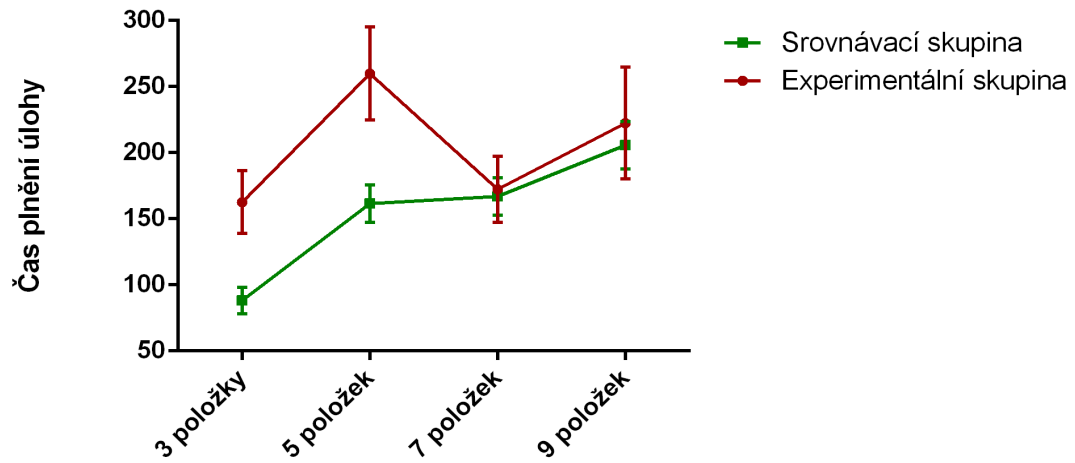
### 6.3.3. Statistická analýza dat a výsledky

*Hypotéza č.1 Se zvyšující se obtížnosti (zvyšujícím se počtem předmětů na seznamu) bude u respondentů v experimentální i srovnávací skupině narůstat počet chyb, ušlá vzdálenost a čas strávený plněním úlohy.*

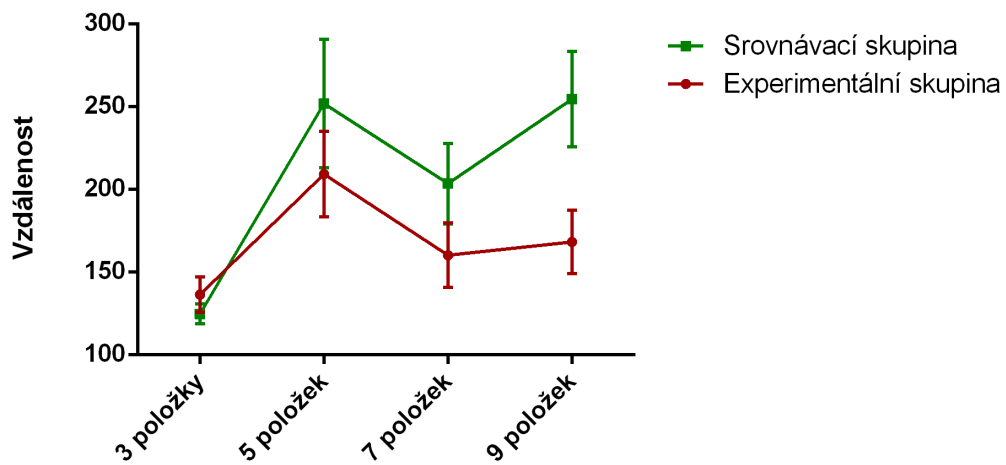
Friedmannův test pro opakovaná měření prokázal signifikantní efekt zvyšující se obtížnost úlohy na počet chyb (viz Graf č.3) u experimentální,  $\chi^2(3; N=19)=51.39$ ,  $p < 0.001$  i u srovnávací skupiny,  $\chi^2(3; N=19)=45.00$ ,  $p < 0.001$ , i na celkový čas strávený plněním úlohy (viz Graf č.4) u experimentální,  $\chi^2(3; N=19)=13.80$ ;  $p=0.003$  i srovnávací skupiny  $\chi^2(3; N=20)=34.74$ ,  $p < 0.001$ . V případě ušlé vzdálenosti byla vzrůstající obtížnost potvrzena pouze u srovnávací skupiny,  $\chi^2(3; N=20)=28.08$ ;  $p < 0.001$ ; viz Graf č.5)



**Graf č.3 - Průměrný počet chyb (SEM) pro jednotlivé úrovně u SS a ES**



**Graf č.4** – Průměrná čas strávený plněním jednotlivých úrovní (SEM) pro srovnávací a experimentální skupinu.



**Graf č.5** – Průměrná ušlá vzdálenost (SEM) pro jednotlivé úrovně u SS a ES.

*Hypotéza č.2 Výkon pacientů bude ve standardních kognitivních testech deficientní oproti výkonu osob ve srovnávací skupině.*

V tabulce č.11 můžeme vidět průměrný výkon experimentální a srovnávací skupině ve standardních kognitivních testech. Výsledek Mann-Whitneyho neparametrického testu potvrdil výrazně deficientní výkon pacientů ve srovnání se zdravými dobrovolníky v téměř všech zkoumaných doménách, s výjimkou proměnných získaných na základě testu setrvalé pozornosti (CPT).

**Tabulka č.11 - Průměrné dosažené hodnoty pro jednotlivé psychologické testy u experimentální a srovnávací skupinu a zachycený rozdíl výkonu mezi skupinami a jeho síla účinku (*r*).**

<i>Kognitivní test</i>	<i>Průměr skupin (SD)</i>		<i>Rozdíl mezi skupinami</i>			
	<i>ES (N=19)</i>	<i>SS (N=20)</i>	<i>U</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
<i>AVLT</i>	36.4 (10.11)	48,4 (10,49)	85.00	-3.113	0.002* *	-0.49
<i>AVLT B</i>	4 (1.75)	6 (2,05)	88,00	-3.076	0.002* *	-0.48
<i>AVLT 6</i>	5.95 (3.53)	9,9 (2,47)	80.5	-3.265	0.001* *	-0.51
<i>AVLTDEL</i>	5.3 (2.98)	9,95 (2,63)	51.5	-4.032	<0.001 **	-0.63
<i>AVLTREK</i>	43.5 (3.95)	46,75 (2,84)	100.00	-2.721	0.007* *	-0.43
<i>LP</i>	0.5 (1)	0,15 (0,49)	60.5	-3.777	<0.001 **	-0.59
<i>LPDEL</i>	23.35 (9.89)	39,6 (11,49)	46.5	-4.157	<0.001 **	-0.65
<i>TMTA</i>	14.75 (8.17)	27,75 (7,21)	30.50	-4.589	<0.001 **	-0.72
<i>TMTB</i>	55.5 (29.16)	24,2 (7,31)	42.5	-4.146	<0.001 **	-0.65
<i>CPT - Commission</i>	152.63 (72.77)	72,8 (31,43)	122,00	-1.699	0.09	-0.26
<i>CPT - Omission</i>	16.11 (8.68)	11,8 (6,72)	152.5	-0.807	0.42	-0.12
<i>CPT počet chyb</i>	25.94 (39.24)	8,55 (12,17)	148,00	-0.671	0.50	-0.1
<i>CPTRT</i>	37.85 (39.4)	20,35 (14,92)	116,00	-1.871	0.06	-0.29
<i>RTStd.E .E</i>	423.91 (72.04)	366,38 (107,73)	104,00	-2.222	0.03* *	-0.35
<i>Detektabilita</i>	170.91 (194.79)	113,61 (140,39)	82,00	-2.343	0.02* *	-0.37

\**p*<0,05, efekt signifikantní před zavedením Bonferroniho korekce; \*\**p*<0,001, signifikantní rovněž po Bonferroniho korekci

*Hypotéza č.3 Výkon experimentální skupiny ve všech oblastech úNVS (počet chyb, čas strávený řešením úlohy, ušlé vzdálenost) bude signifikantně nižší oproti výkonu skupiny srovnávací.*

Mann-Whitneyho neparametrický test potvrdil signifikantně horší výkon experimentální skupiny na úrovni počtu chyb v úNVS ve všech úrovních obtížnosti s výjimkou nejnižší úrovně (pro 3 položky). Rozdíl mezi výkonem experimentální a srovnávací skupiny z hlediska proměnné času stráveného řešením úlohy a ušlé vzdálenost nebyly po zavedení korekce na opakovaná měření signifikantní na žádné z úrovní.

**Tabulka č.12** – Průměrný počet chyb, čas strávený řešením úlohy a ušlé vzdálenost (SD) u jednotlivých úrovní obtížnosti úNVS pro experimentální a srovnávací skupinu a zachycený rozdíl mezi skupinami.

	Průměr skupin (SD)		Rozdíl mezi skupinami			
	ES (N=19)	SS (N=20)	U	Z	p	r
<i>Chyba - 3 Položky</i>	0.35 (0.81)	0.05 (0.05)	169.00	-1.121	0.262	-0.17
<i>Chyba - 5 Položek</i>	3.15 (2.18)	0.95 (0.22)	72.00	-3.398	0.001**	-0.54
<i>Chyba - 7 Položek</i>	5.3 (1.81)	2.15 (0.39)	44.00	-4.144	<0.001**	-0.66
<i>Chyba - 9 Položek</i>	8.37 (2.75)	4.8 (0.52)	56.50	-3.786	<0.001**	-0.60
<i>Čas - 3 položky</i>	162.64 (103.62)	88.22 (10.07)	93.00	-2.726	0.006*	-0.43
<i>Čas - 5 Položek</i>	259.96 (154.05)	161.46 (14.07)	120.00	-1.967	0.049*	-0.31
<i>Čas - 7 Položek</i>	172.45 (109.14)	166.91 (14.29)	167.00	-0.646	0.518	-0.10
<i>Čas - 9 Položek</i>	222.47 (183.85)	205.7 (17.83)	161.00	-0.815	0.415	-0.13
<i>Vzdálenost - 3 Položky</i>	136.3 (47.01)	124.61 (6.08)	172.00	-0.506	0.613	-0.08
<i>Vzdálenost - 5 Položek</i>	209.12 (112.67)	251.82 (38.72)	175.00	-0.421	0.673	-0.06
<i>Vzdálenost - 7 Položek</i>	160.06 (84.78)	203.49 (24.34)	158.00	-0.899	0.369	-0.14
<i>Vzdálenost - 9 Položek</i>	168.14 (83.89)	254.45 (28.81)	99.00	-2.557	0.011*	-0.40

\*p<0,05, signifikantní před zavedením Bonferroniho korekce, \*\*p<0,001, signifikantní rovněž po Bonferroniho korekci

*Hypotéza č.4 Výkon ve standardních paměťových testech, testech rychlosti zpracování informací a testu pozornosti bude predikovat výkon v úNVS jak u experimentální, tak srovnávací skupiny.*

Před započítáním samotné regresní analýzy byla vytvořena korelační matice, která nám umožnila snadnější volbu vhodných prediktorů (viz Tabulka č.13).

**Tabulka č.13 – Pearsonova korelace mezi standardními kognitivními testy a počtem chyb pro jednotlivé úrovně obtížnosti úNVS.**

		3 položky	5 položek	7 položek	9 položek
AVLT	r	0.002	-0.356*	-0.616**	-0.603**
	p	0.989	0.026	<0.001	<0.001
AVLT B	r	0.022	-0.43*	-0.502**	-0.466*
	p	0.893	0.006	0.001	0.003
AVLT 6	r	-0.324	-0.447*	-0.631**	-0.575**
	p	0.044	0.004	<0.001	<0.001
AVLTDEL	r	-0.156	-0.484*	-0.703**	-0.729**
	p	0.344	0.002	<0.001	<0.001
AVLTREK	r	-0.204	-0.369*	-0.42*	-0.519**
	p	0.213	0.021	0.008	0.001
LP	r	0.075	-0.39	-0.623**	-0.603**
	p	0.65	0.014	<0.001	<0.001
LPDEL	r	-0.052	-0.377*	-0.646**	-0.599**
	p	0.751	0.018	<0.001	<0.001
TMTA	r	0.059	0.307	0.407*	0.493**
	p	0.719	0.057	0.01	0.001
TMTB	r	-0.062	0.529**	0.471*	0.546**
	p	0.708	0.001	0.002	<0.001
CPTERROR	r	-0.09	0.296	0.158	0.215
	p	0.588	0.068	0.337	0.188
RTStd.E .E	r	-0.147	0.28	0.301*	0.256
	p	0.385	0.093	0.07	0.126

N=39; \*p<0.05, efekt signifikantní před zavedením Bonferroniho korekce; \*\*p<0.001, signifikantní rovněž po Bonferroniho korekci

Nejsilnější korelace mohou být nalezeny u dvou posledních úrovní obtížnosti úNVS a proměnnými AVLT a LP. Jako prediktor byl zvolen AVLTDEL, jelikož má nejvyšší míru korelace a i z podstaty úNVS se jeví jako nejužitečnější proměnná. LP nebyl zahrnut vzhledem k značné korelaci s AVLT ( $r=0.78$ ), jednalo se se tedy pravděpodobně o prediktor redundantní. Jako míra psychomotorického tempa byl zvolen parametr TMTB. Jako poslední prediktor byla

zvolena konzistence pozornosti RTStd.E.E. Do regresní analýzy bylo zvažován i prediktor věku, korelace věku a výkonu v úNVS však nebyla signifikantní.

**Tabulka č.14** – Popis modelů hierarchické regresní analýzy k predikci počtu chyb pro pokus s devíti položkami v úNVS pro experimentální i srovnávací skupiny.

<i>Model</i>		<i>koef.</i>	<i>std. chyba</i>	<i>std. koef.</i>
1	Konstanta	9,927	1.494	
	AVLTDEL	-0.557	0.119	-0.633**
	TMTB	0.009	0.006	0.191
2	Konstanta	10.605	1.600	
	AVLTDEL	-0.577	0.120	-0.656**
	TMTB	0.012	0.007	0.262
	RTStd.E.E	-0.008	0.007	-0.154

*N=39; \*\*p<0.001*

Výsledky hierarchické regresní analýzy ukazují, že model s proměnnými AVLTDEL a TMTB vysvětluje signifikantní část rozptylu u počtu chyb na nejvyšší úrovni obtížnosti, adjustované  $R^2 = 0.549$ ;  $F(2;36) = 22.923$ ;  $p < 0.001$ . Přidáním proměnné zachycující konzistenci pozornosti „RTStd.E.E“ se model signifikantní nezlepšil. Rovněž proměnná TMTB v Modelu 1 není signifikantním prediktorem (viz Tabulka č.14).

Podmínky provedení regresní analýzy byly ověřeny pomocí grafů zachycujících normální rozdělení reziduálů a přítomnost heteroskedasticity, hodnoty  $VIF < 3$ , Durbin-Watson=1.865.



**Tabulka č.15** - Popis modelů hierarchické regresní analýzy k predikci počtu chyb pro pokus se sedmi položkami v úNVS pro experimentální i srovnávací skupinu.

Model		koef.	std. chyba	std. koef.
1	konstanta	6.09	1.19	
	AVLTDEL	-0.389	0.095	-0.607**
	TMTB	0.005	0.005	0.149
2	konstanta	6.216	1.298	
	AVLTDEL	-0.392	0.097	-0.656**
	TMTB	0.006	0.005	0.262
	RTStd.E.E	-0.001	0.006	-0.154

N=39; \*p<0.05; \*\*p<0.001

Obdobně jako u vyšší úrovně obtížnost, výsledky hierarchické regresní analýzy ukazují, že model s proměnnými AVLTDEL a TMTB vysvětluje signifikantní část rozptylu u počtu chyb pro 7 předmětů na seznamu úNVS, adjustované  $R^2 = 0.462$ ;  $F(2; 36) = 16.465$ ;  $p < 0.001$ . Přidáním proměnné zachycující konzistenci pozornosti „RTStd.E.E“ se model nezlepšil. Proměnná TMTB v Modelu 1 opětovně není signifikantním prediktorem (viz Tabulka č.15).

Podmínky provedení regresní analýzy byly ověřeny pomocí grafů zachycujících normální rozdělení reziduálů a přítomnost heteroskedasticity, hodnoty  $VIF < 2$ , Durbin-Watson=2.33.

*Hypotéza č.5 Výkon pacientů bude predikován mírou negativních příznaků sledovaných pomocí PANSS, nikoliv však příznaky pozitivními a celkovou délkou onemocnění.*

Pro určení nejvhodnějších prediktorů výkonu u experimentální skupiny byla provedena Pearsonova korelace (viz Tabulka č.16). Jak lze vypořádat již z korelační matice, žádná z proměnných se nejeví jako signifikantní prediktor výkonu v úNVS.

**Tabulka č.16** – Pearsonova korelace mezi klinickými hodnotami a počtem chyb u jednotlivých úrovních úNVS pro experimentální skupinu.

		3 položky	5 položek	7 položek	9 položek
<i>PANSS-P</i>	r	-0,015	-0,02	-0,152	0,291
	p	0,951	0,936	0,535	0,227
<i>PANSS-N</i>	r	-0,053	-0,195	0,107	0,226
	p	0,828	0,424	0,661	0,352
<i>PANSS-G</i>	r	-0,071	-0,128	0,01	0,286
	p	0,773	0,603	0,969	0,236
<i>PANSS</i>	r	-0,06	-0,147	0,012	0,302
	p	0,807	0,549	0,96	0,21
<i>BAI</i>	r	0,377	0,195	-0,368	0,152
	p	0,112	0,424	0,121	0,535
<i>BDI</i>	r	-0,1	0,323	-0,278	0,312
	p	0,683	0,177	0,249	0,194
<i>Počet hospitalizací</i>	r	0,241	-0,127	-0,185	0,023
	p	0,37	0,64	0,494	0,933
<i>Délka onemocnění (roky)</i>	r	-0,078	-0,004	-0,508*	-0,23
	p	0,775	0,988	0,045	0,392

N=19; \*p<0.05, efekt nesignifikantní po zavedení Bonferroniho korekce

**Tabulka č.17** – Pearsonova korelace mezi standardními kognitivními testy a počtem chyb u jednotlivých úrovní úNVS pro experimentální skupinu.

		3 položky	5 položek	7 položek	9 položek
<i>AVLT B</i>	r	-0.129	-0.197	-0.452	-0.367
	p	0.599	0.418	0.052	0.122
<i>AVLT 6</i>	r	-0.207	-0.236	-0.562*	-0.409
	p	0.394	0.331	0.012	0.082
<i>AVLTDEL</i>	r	-0.231	-0.208	-0.496*	-0.47*
	p	0.342	0.392	0.031	0.043
<i>AVLTREK</i>	r	-0.265	-0.237	-0.184	-0.305
	p	0.274	0.328	0.45	0.205
<i>LP</i>	r	0.196	0.104	-0.561*	-0.256
	p	0.42	0.673	0.013	0.289
<i>LPDEL</i>	r	-0.008	0.02	-0.392	-0.286
	p	0.974	0.936	0.097	0.235
<i>TMTA</i>	r	-0.068	-0.026	0.007	0.203
	p	0.782	0.917	0.977	0.404
<i>TMTB</i>	r	-0.247	0.329	0.157	0.269
	p	0.307	0.17	0.521	0.265
<i>CPTERROR</i>	r	-0.135	0.202	0.076	0.092
	p	0.581	0.406	0.758	0.707
<i>RTStd.E.E</i>	r	-0.275	0.125	0.138	0.092
	p	0.285	0.632	0.598	0.725

N=19;\*p<0.05, efekt nesignifikantní po zavedení Bonferroniho korekce.

Do hierarchické analýzy byl proto zařazen pouze signifikantní prediktor z předchozí regresní analýzy, pro srovnání předkládáme rovněž i korelační matici výkonu pacientů se standardními kognitivními testy (viz Tabulka č.17).

**Tabulka č.18** - Popis modelu lineární regresní analýzy k predikci počtu chyb u pacientů pro pokus s devíti položkami v úNVS.

<i>Model</i>		<i>koef.</i>	<i>std. chyba</i>	<i>std. koef.</i>
I	Konstanta	10.70	1.208	
	AVLTDEL	-0.43	0.196	-0.47*

N=19;\*p<0.05

**Tabulka č.19** - Popis modelu lineární regresní analýzy k predikci počtu chyb u pacientů pro pokus se sedmi položkami v úNVS.

<i>Model</i>		<i>koef.</i>	<i>std. chyba</i>	<i>std. koef.</i>
I	Konstanta	6.83	0.782	
	AVLTDEL	-0.30	0.127	-0.496

N=19;\*p<0.05

Výsledky lineární regresní analýzy ukazují, že proměnná AVLTDEL vysvětluje signifikantní část rozptylu u počtu chyb na nejvyšší úrovni obtížnosti, adjustované  $R^2 = 0.18$ ;  $F(2;18) = 4.81$ ;  $p < 0.05$ . viz Tabulka č.18).

Podmínky provedení regresní analýzy byly ověřeny pomocí grafů zachycujících normální rozdělení reziduálů a přítomnost heteroskedasticity, Durbin-Watson=2.255.

Výsledky druhé lineární regresní analýzy rovněž dokazují, že proměnná AVLTDEL vysvětluje signifikantní část rozptylu u počtu chyb pro sedm položek v úNVS, adjustované  $R^2 = 0.20$ ;  $F(2;18) = 5.56$ ;  $p < 0.05$ . viz Tabulka č.19).

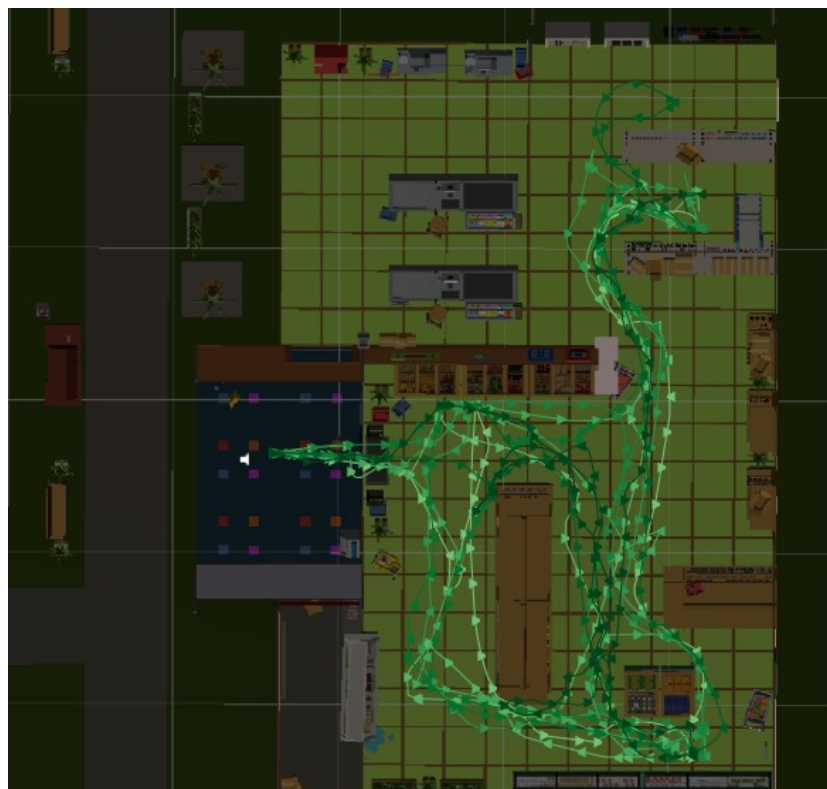
Podmínky provedení regresní analýzy byly ověřeny pomocí grafů zachycujících normální rozdělení reziduálů a přítomnost heteroskedasticity, Durbin-Watson=1.875.

#### 6.3.4. Kvalitativní analýza dat z úNVS

Výsledky získané prostřednictvím virtuální úlohy nabízejí široké pole pro hlubší analýzu dat. Pro účely této práce jsme se specificky zaměřili na vizualizaci trajektorie a porovnání její podoby u experimentální a srovnávací skupiny. Dále nás zajímal rozbor strategií použitých v průběhu řešení úlohy.

## **Zobrazení trajektorie**

Níže předkládáme (obrázek č.5 a obrázek č.6) grafické zobrazení trajektorie ušlé jednotlivými participanty pro nejvyšší úroveň obtížnosti úNVS (pro 9 předmětů). V rámci studie byly použity dvě verze sad seznamů, z toho důvodu uvádíme celkově čtyři různé kompozitní trajektorie (pro každou skupinu zvlášť). Grafické zobrazení nám poskytuje bohatší informace v porovnání s pouhým zachycením hodnoty celkové ušlé vzdálenosti. Na první pohled si můžeme povšimnout mnohem strukturovanějšího pohybu respondentů srovnávací skupiny oproti pacientům ve skupině experimentální. Někteří ze subjektů v experimentální skupině zvolili méně logický počátek trasy, kdy vstupovali do supermarketu dveřmi určenými k výstupu z obchodu (v těsném blízkosti k pokladnám). Rovněž přesto, že se jedná o zachycení poslední úrovně, u které je očekávána určitá znalost virtuálního prostoru vzhledem k absolvované explorační fázi a třech předchozích úrovních, je zřejmé, že se pacienti stále nedokázali v prostoru dostatečně orientovat. Pacienti častěji procházejí místa, která s nákupem nijak nesouvisí (jako je například oblast pokladen). Pohyb je mnohem méně organizovaný a pravděpodobně není vždy jasně plánován.



**Obrázek č.5** Grafické zobrazení kompozitní trajektorie pro nejvyšší úroveň obtížnosti úNVS s variantou seznamu B u srovnávací skupiny (zeleně) a u experimentální skupiny (červeně). Jednotlivé čáry představují trajektorie pohybu každého testovaného subjektu



**Obrázek č.6** Grafické zobrazení kompozitní trajektorie pro nejvyšší úroveň obtížnosti úNVS s variantou seznamu A u srovnávací skupiny (zeleně) a u experimentální skupiny (červeně). Jednotlivé čáry představují trajektorie pohybu každého testovaného subjektu.

## Využití kódovacích strategie při úNVS

### Kvalitativní analýza využití kódovacích strategií při úNVS

Na základě krátkého dotazování participantů na strategie, které využívali při zapamatování si seznamu položek v úNVS, bylo identifikováno celkem pět kategorií kognitivních strategií (pouhé memorování informace nebylo považováno za specifickou strategii):

1. *Vizuální představa předmětů* – zahrnuje jakékoliv obrazové představy týkající se položek na seznamu (např. představa rozložení předmětů na podlaze, bez zapojení představy obchodu do vizualizace).
2. *Sémantická kategorizace* – třídění položek na seznamu na základě kategorií, jako je ovoce, zelenina, potraviny, elektronika apod.
3. *Představa umístění v supermarketu/Trasa obchodem* – využití podoby supermarketu jako místa, kde jsou jednotlivé položky rozmístěny. Jedná se o určitou obdobu **metody loci**, ačkoliv v tomto případě participant nemusí předměty aktivně v mysli umístit, ale pouze se na jejich polohu rozpomíná. Do jisté míry závisí na schopnosti využití explorační fáze a opakované návštěvy jednotlivých lokací v prodejně k dobrému prozkoumání prostorového uspořádání obchodu. Tato strategie se liší mírou specificity, může se jednat rovněž o pouhé rozdělení obchodu na jednotlivá oddělení (např. si účastník zapamatuje, že 3 předměty se budou nalézat mimo oddělení potravin). V případě dělení pouze podle prostorového umístění kategorií může docházet k chybě typu A (konfabulace, sebrání nesprávného předmětu).
4. *Asociace předmětů* – hledání a vytváření vztahů mezi položkami seznamu (např. na pánev patří vejčeka).
5. *Tvorba příběhů* – jedná se o propracovanější formu asociace mezi položkami, kdy si respondent vytvoří příběh z kódovaných položek (např. ráno si dám na snídani jablko, obleču si tričko a použiju deodorant).

Využití mnemických strategií se do značné míry lišilo mezi experimentální a kontrolní skupinou. **Pouze 5 pacientů (26 %) využilo** specifickou strategii pro efektivnější zapamatování seznamu. U pacientů výrazně převažovala vizualizace předmětů (využita ve 5 případech). Dva pacienti třídili seznamy podle sémantických kategorií a pouze jeden pacient využil metodu prostorové představy rozmístění položek v obchodě.



Žádný participant z experimentální skupiny nepoužil další asociace mezi předměty a narativní formu kódování, což mohou být strategie vyžadující výraznější mentální kontrolu, která je obdobně jako další složky exekuce u pacientů narušena. Naopak **necelých 79 % (15) zdravých dobrovolníků** bylo schopno využít alespoň jednu z uvedených strategií. Výrazně převažovala představa trasy či rozmístění konkrétních produktů po supermarketu (36 %) společně se sémantickou kategorizací, která s předchozí strategií do značné míry souvisí (32 %). Zbývajících 16 % zvolilo asociaci předmětů, vizualizaci položek (8 %) či tvorbu příběhu (8 %). V Tabulce č.20 uvádíme četnost jednotlivých strategií (jeden respondent mohl využít více než jednu strategii) a jejich procentuální poměr vzhledem k celkovému počtu použitých strategií v dané skupině.

**Tabulka č.20** – *Využití strategie při úNVS u experimentální a srovnávací skupiny.*

<i>Typ strategie</i>	<i>Četnost* (procentuální výskyt v rámci skupiny)</i>	
	<b>ES</b>	<b>SS</b>
<i>Vizualizace položek</i>	5 (62 %)	2 (8 %)
<i>Sémantická kategorizace</i>	2 (25 %)	8 (32 %)
<i>Představa rozmístění/Trasa</i>	1 (12.5%)	9 (36 %)
<i>Asociace předmětů</i>	0	4 (16 %)
<i>Tvorba příběhu</i>	0	2 (8 %)

\* Jedná se o četnost výskytu strategie, nikoliv o počet osob. Někteří respondenti reportovali využití více než jedné strategie.

## 7. Diskuze

Před započítím hlavní výzkumné studie jsme si stanovili celkem pět výzkumných hypotéz. Vzhledem k tomu, že úloha Nákupu ve Virtuálním Supermarketu je primárně zaměřená na oblast verbální deklarativní paměti, očekávali jsme narůstající míru obtížnosti se zvyšujícím se počtem slov na seznamu, tudíž i vyššími požadavky na kapacitu paměti. Tato hypotéza byla z hlediska narůstajícího počtu chyb pro jednotlivé úrovně potvrzena jak u experimentální, tak srovnávací skupiny. Tento poznatek lze rovněž interpretovat tak, že žádný ze seznamů slov neumožňuje obecně jednodušší způsob zapamatování (např. v případě, že by některý ze seznamů bylo jednoduché logicky propojit). Tento závěr je v souladu s předchozími pilotními studiemi, které potvrdily shodnou obtížnost verze A i verze B.

Ačkoliv se jedná o velmi malý vzorek respondentů, je možné tento poznatek považovat za pilotní důkaz spolehlivosti měření pomocí úNVS, který však musí být dále ověřen na větším vzorku osob a na základě korelace mezi oběma verzemi úlohy. Zvyšující se náročnost úlohy byla částečně potvrzena také z hlediska času strávenému při plnění úlohy. V případě ušlé vzdálenosti ve virtuálním prostoru není odpověď tak jednoznačná a v případě experimentální skupiny můžeme tento předpoklad již na základě grafického zobrazení průměrné vzdálenosti pro jednotlivé úrovně zamítnout. Vysvětlení nevzrůstající délky trajektorie v případě pacientů pravděpodobně souvisí s nízkým počtem zapamatovaných předmětů u vyšších úrovní obtížnosti. Pro některé pacienty byly delší seznamy již příliš náročné, což vedlo k tomu, že si v některých případech zapamatovali méně předmětů než na úrovni nižší. S tímto poznatkem logicky souvisí i vzdálenost, která je nutná pro sebrání zapamatovaných předmětů. Rovněž zde hraje úloha míra motivovanosti respondenta. Pokud má subjekt zájem podat co nejvyšší výkon, může využít principu rekognice a procházet prostor supermarketu, aby si na položky na seznamu rozpomenul.

Nálezy týkající se druhé hypotézy, ve které jsme předpokládali deficientní výkon pacientů se schizofrenií vzhledem ke zdravým dobrovolníkům, poskytuje pozoruhodné informace zejména vzhledem k párování srovnávací skupiny k pacientům z hlediska jejich pohlaví, věku a vzdělání.

Naše výsledky potvrzující poznatky předchozích studií, které poukazují na nejvýraznější deficit pacientů v oblasti verbální deklarativní paměti a psychomotorického tempa (Fioravanti et al, 2005; Dickinson et al., 2007; Mesholam-Gately, Giuliano, Goff, Faraone, & Seidman, 2009). Tento rozdíl se středním až velkou silou účinku nemůže být vysvětlen věkem ani vzděláním respondentů.

Naopak co se týče proměnných získaných v Testu setrvalého výkonu, který je zaměřen na vigilanci a schopnost potlačit reakci (tedy míru impulzivity), rozdíl mezi pacienty a zdravými dobrovolníky nebyl po zavedení Bonferroniho korekce signifikantní na žádné z úrovní. Tento poznatek je v rozporu s předchozími studiemi, které prokázali nižší výkon v CPT u pacientů se schizofrenií. Je však nutné podotknout, že existují různorodé druhy Testu setrvalého výkonu. Test použitý v této studii bývá označován také jako single-CPT, kde jediným nárokem na paměť je požadavek na zapamatování instrukce. Při použití tzv. CPT-AX či CPT-IP jsou kladeny požadavky rovněž na pracovní paměť respondenta, jelikož respondent nemá reagovat na X například jen v případě, když následuje po určitém specifickém stimulu. V těchto verzích je deficit u pacientů se schizofrenií výrazně prohloubenější (Lee & Park, 2006).

Z hlediska chybovosti byl výkon pacientů ve srovnání se zdravými kontrolami nižší na všech úrovních úNVS, jak bylo předpokládáno. Výjimkou byla pouze první úroveň úlohy se třemi položkami na nákupním seznamu. Možným vysvětlením může být zácvičná podoba první úrovně (ačkoliv nebyla jako tréninková uváděna v instrukci) či nižší náročnost zapamatování si třech předmětů. Je pravděpodobné, že pacienti jsou schopni si vcelku úspěšně uchovat a vybavit tři položky navzdory přítomnosti interferenčního úkolu mezi kódováním a vybavením informace. Také nesignifikantní rozdíl u zbývajících dvou proměnných, ušlé vzdálenosti a času stráveným plněním úlohy lze nejlépe vysvětlit souvislostí s nižším počtem zapamatovaných položek, a tím pádem i nižším časem stráveným jejich hledáním a kratší trajektorií. Naopak, nález chybějícího skupinového efektu u parametru ušlé vzdálenosti je možné vysvětlit tím, že seznamy u vyššího počtu předmětů již obsahují položky téměř ze všech sekcí prodejny, a tedy vyžadují návštěvu všech lokací u obou skupin. Navíc, jak již bylo zmíněno, pacienti si delší seznamy z velké části nezapamatují, dá se tedy předpokládat, že navštíví někdy méně lokací než zdravé kontroly, na co poukazuje i zkracující se ušlá vzdálenost u delších nákupních seznamů (viz graf č.5).

Vzhledem k poznatkům předchozích pilotních studií, podstaty virtuální úlohy a poznatků týkající se paměťového deficitu u schizofrenie jsme rovněž předpokládali vztah mezi standardními paměťovými testy a výkonem v úNVS, ale také mediační roli úrovně psychomotorického tempa a setrvalé pozornosti (Baddeley, Lewis, & Vallar, 2007). Jak bylo uvedeno v teoretické části, rychlost zpracování informace může do značné míry predikovat výkon v paměťových úlohách (jednou z hypotéz je efektivnější opakování kódované verbální informace v rámci fonologické smyčky). Přestože test neumožňuje díky časovému oddálení udržení informace v pracovní paměti, jeví se význam psychomotorického tempa pro úNVS jako zásadní zejména proto, že respondent si čte podnětový materiál během učení sám, dle vlastní rychlosti a množství opakování seznamu tak závisí čistě na jeho tempu. Přesto, že byla pozorována silná signifikantní korelace výkonu v úlohách závislejících na rychlosti zpracování informace (TMT A/B) a výsledku u nejtěžší úrovně úNVS, význam TMT A/B jako prediktoru, při zahrnutí výsledků z oddáleného vybavení AVL, nebyl signifikantní. Výkon v úNVS se tedy jeví jako nezávislý na úrovni psychomotorického tempa měřeného pomocí Testu cesty a vigilanci zachycené v Testu setrvalé pozornosti.

Poslední hypotéza, kterou jsme si stanovili se týkala souvislosti klinického stavu pacientů s jejich výkonem ve virtuální úloze. Konkrétně byl předpokládán vliv závažnosti negativních příznaků schizofrenie zachycených pomocí PANSS a délky trvání onemocnění. Korelační analýza však nezachytila žádný významný vztah mezi klinickými symptomy onemocnění (včetně příznaků deprese a úzkosti) a délky onemocnění na výkon v žádné z úrovní úNVS. Na základě předchozích poznatků týkajících se kognitivního deficitu a jeho nezávislosti na klinické symptomatologii, není tento nález natolik překvapující. V některých studiích je reportován signifikantní vztah kognitivního poškození k negativním symptomům, avšak jedná se ve většině případů o mírný vztah, který by bylo velmi obtížné zachytit na tak malém vzorku, který předkládáme v této studii. (Palmer, Dawes, & Heaton, 2009). Nezávislost na délce onemocnění u chronických pacientů může být rovněž vysvětlena stabilizací deficitu v průběhu onemocnění. Zdá se totiž, že kognitivní deficit má u pacientů progredující tendenci jen v prvních letech od propuknutí onemocnění (Kurtz, 2005; Horan, & et al., 2011).

V závěrečné části studie jsme se zaměřili i na kvalitativní aspekty výkonu v úloze Nákupu ve Virtuálním supermarketu.

Zaznamenání pohybu respondentů při sbírání předmětů ve virtuálním prostoru společně s krátkým debriefingovým rozhovorem zaměřujícím se na strategie zvolené k zapamatování si nákupního seznamu, nám umožňují zmapování rozdílu mezi srovnávací a experimentální skupinou na úrovni mnemických strategií. Jak bylo opakovaně zmíněno v teoretické části této práce, narušená schopnost spontánně využívat kódovací strategie může být základním kamenem deficitu deklarativní paměti u pacientů se schizofrenií (Gsottschneider et al., 2011). Navíc některé studie poukazují na kapacitu pacientů těžit z těchto technik v případě, že jim jsou předloženy druhou osobou (Bonner-Jackson & Barch, 2011). Tato práce nejen potvrzuje deficientní schopnost vytvářet a spontánně využít paměťové strategie u pacientů, ale upozorňuje také na jejich význam pro úspěšný výkon v prezentované virtuální úloze.

Pouze čtvrtina pacientů spontánně využila při plnění specifickou mnemickou strategii a většina pacientů se spoléhala na prosté memorování seznamu. Tento nálezný kontrastuje s výsledky srovnávací skupiny, ve které téměř 80 % respondentů použilo alespoň jednu kódovací strategii. Navíc techniky, které použili pacienti bychom v naprosté většině případů mohli nazvat jako „povrchové“. Tyto strategie se spoléhaly pouze na zjevné charakteristiky objektů nebo pouhé rozdělení na kategorie. Techniky, které bychom pro účely tohoto výzkumu mohly označit za „hluboké“ se vyskytly pouze u zdravých dobrovolníků. Jedná se o strategie, které se zaměřují na propojení položek mezi sebou na základě jejich podobnosti či funkce (zahrnujeme zde asociace mezi předměty a tvorbu příběhů, která je specifickou podobou asociací). Nejfrekventovanější metoda u zdravých subjektů byla představa prostorového rozmístění předmětů v obchodě a možnou tvorbu trasy supermarketem. Tato metoda se jeví jako obzvláště efektivní a můžeme ji považovat za určitou zjednodušenou obdobu metody loci, kterou krátce zmiňujeme v teoretické části. U pacientů jsme se s touto strategií však setkaly pouze v jednom případě.

Nepřítomnosti specifické strategie při plnění úlohy můžeme vypořádat i na základě grafického zobrazení trajektorie u experimentální skupiny ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Pohyb pacientů je zjevně mnohem chaotičtější, postrádající plánování trasy a často poukazující na neschopnost zorientovat se ve virtuálním prostředí obchodu i navzdory opakovaným návštěvám jednotlivých sekcí prodejny. Neschopnost plánování trasy při hledání konkrétních položek je zjevná u většiny respondentů z experimentální skupiny, a to i přes to,

že se jedná o zobrazení poslední úrovně úlohy, ve které by už měli být s prostorem supermarketu dostatečně seznámeni.

Ačkoliv se domníváme, že tato studie poskytuje zajímavé poznatky týkající se aplikovatelnosti úNVS u pacientů s chronickým psychotickým onemocněním s ohledem na detekci deficitu paměti kognitivní remediace, je nutno mít na paměti limitace této studie. Jednou z nich je heterogenita a malý rozsah zkoumaného vzorku. Záměrem bylo získat vzorek co nejhomogennější, proto byl výběr pacientů zaměřen pouze na chronické pacienty bez jakékoli další psychiatrické diagnózy. Značná část psychiatrických pacientů ovšem trpí více než jednou diagnózou, nábor respondentů byl proto i z tohoto hlediska velmi obtížný. Dalším faktorem komplikujícím nábor respondentů je samozřejmě i nedostatečný náhled a nízká motivace k spolupráci u chronických pacientů. Heterogenita vzorku se odráží zejména v počtu hospitalizací a celkové délky onemocnění u jednotlivých pacientů. Pacienti se mezi sebou rovněž liší na základě symptomatologie sledované pomocí PANSS a typu užívané medikace. Jelikož medikace pacientů byla značně variabilní a zahrnovala jak typická neuroleptika tak i atypická antipsychotika, bylo od zohlednění efektu medikace na výkon v vÚNS v této práci upuštěno...V případě pacientů z PN Kosmonosy byl zjevný i vliv hospitalismu, jelikož se jednalo o pacienty, kteří pobývají v psychiatrické nemocnici již několik let. Jejich psychosociální fungování bylo proto značně odlišné od pacientů oslovených v rámci NÚDZ či PS v Karviné. Je proto potřeba se na zmíněné faktory zaměřit v následujících studiích s navýšenou velikostí sledovaného vzorku.

V několika případech (X pacientů z PN Kosmonosy) bylo rovněž nutné za tyto pacienty zajistit ovládní pohybu ve virtuální úloze vzhledem k jejich vyššímu věku a nezkušenosti s ovládním počítačů (jejich trajektorie proto nebyla zahrnuta do kvalitativní analýzy).

Také je nutné zmínit, že všechny metody (vyjímaje PANSS několika pacientů, který byl získán od ošetřujících lékařů) byly administrovány autorkou práce. Tudíž vzhledem k nulové míře zaslepenosti studie, mohly být výsledky ovlivněny vlivem „experimentator bias“. V neposlední řadě, i přes dostatečné pauzy v průběhu vyšetření, mohl být výkon respondentů ovlivněn délkou vyšetření, které mohlo být pro některé z pacientů do jisté míry zatěžující.



## 8. Závěr

Cílem teoretické části práce bylo shrnutí dosavadních poznatků týkajících se schizofrenie zejména se zaměřením na přítomnost kognitivních příznaků. Hlavním záměrem bylo popsat možnosti intervence v této oblasti a efektivitu těchto intervencí. Významná část diplomové práce byla věnována rozsahu paměťového deficitu, jeho charakteru a neurologickým korelátům. Nejvýznamnější část je věnována oblasti kognitivní remediace u pacientů se schizofrenií s důrazem na využití počítačových technologií a dostupné poznatky týkající se využití virtuální reality.

Jádrem této práce je ovšem část praktická, jejíž cílem bylo vyvinutí úlohy zaměřující se na deklarativní paměť v ekologicky validním virtuálním prostředí. Vývoj metody je prezentován na dvou pilotních studiích, v jejichž průběhu byla metoda ve své testové (nikoliv remediační) podobě administrována malému vzorku zdravých dobrovolníků. Po ověření funkčnosti úlohy, jsme se v hlavní části výzkumu zaměřili na analýzu výkonu v úloze u pacientů s chronickou schizofrenií. Jejich výkon v úloze a standardních kognitivních testech byl srovnán s výsledky zdravých dobrovolníků. Výsledky odhalili deficientní výkon pacientů ve standardních testech i paměťové virtuální úloze. V kvalitativní části jsme se rovněž soustředili na oblast spontánních paměťových strategií při plnění virtuální úlohy a jejich výrazný deficit u pacientů se schizofrenií. Již pilotní studie upozornily na význam těchto mnemických technik pro úspěšnost v nově vytvořené úloze, což se potvrdilo rovněž u pacientů, jejichž výkon byl signifikantně oslaben ve srovnání se srovnávací skupinou, nebyl však ovlivněn jinými kognitivními doménami ani klinickým stavem pacientů.

V této diplomové práci předkládáme nově vytvořenou virtuální úlohu jako metodu potencionálně využitelnou v kognitivní remediaci, kde vycházíme z předpokladu, že multisenzorická stimulace, opakování paměťových cvičení v ekologicky validním prostředí a zejména práce na možných mnemických strategiích, může vést ke zlepšení paměťových funkcí pacientů s možnou přenositelností do každodenního života. Nicméně, v dalších studiích je potřeba se věnovat standardizaci této metody, tvorbě norem pro různé věkové kategorie a ověření metody u pacientů s jinými neuropsychiatrickým onemocněním. Rovněž bychom se rádi dále zaměřili na rozšíření supermarketu na obchodní dům, který nám poskytne vyšší variabilitu úkolů a také zvyšující se nároky na plánování pořadí nákupu.



Také se zaměříme na výzkum efektu změn různorodých charakteristik úlohy (např. opakovaná prezentace stejného seznamu, zaměření na nákup podle receptu či s určitým finančním limitem, délka oddálení mezi učením a vybavením apod.). K ověření efektivity úlohy v oblasti kognitivní remediace proto vede ještě stále dlouhá cesta.

## 8.1. Seznam použité literatury

- Albus, M., Hubmann, W., Mohr, F., Hecht, S., Hinterberger-Weber, P., Seitz, N. -N., & Küchenhoff, H. (2006). Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia [Online]. *European Archives Of Psychiatry And Clinical Neuroscience*, 256(7), 442-451. <https://doi.org/10.1007/s00406-006-0667-1>
- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. H. F., & Kahn, R. S. (1999). Memory Impairment in Schizophrenia: A Meta-Analysis [Online]. *The American Journal Of Psychiatry*, 156(9), 1358-1366. Retrieved from <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ajp.156.9.1358>
- Allen, D. N., Goldstein, G., & Warnick, E. (2003). A consideration of neuropsychologically normal schizophrenia [Online]. *Journal Of The International Neuropsychological Society*, 9(1), 56-63. <https://doi.org/10.1017/S135561770391006X>
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Arnold, S. E. (1997). The medial temporal lobe in schizophrenia [Online]. *The Journal Of Neuropsychiatry And Clinical Neurosciences*, 9(3), 460-470. <https://doi.org/10.1176/jnp.9.3.460>
- Arnsten, A. F., Cai, J. X., Goldman-Rakic, P. S., & Steere, J. C. (1995). Dopamine D2 receptor mechanisms contribute to age-related cognitive decline: the effects of quinpirole on memory and motor performance in monkeys. [Online]. *The Journal Of Neuroscience*, 15(5), 3429-39.
- Aubin, G., Béliveau, M. -F., & Klinger, E. (2015). An exploration of the ecological validity of the Virtual Action Planning–Supermarket (VAP-S) with people with schizophrenia [Online]. *Neuropsychological Rehabilitation*, 1-20. <https://doi.org/10.1080/09602011.2015.1074083>

- Baddeley, A. (1992). Working memory [Online]. *Science*, 255(5044), 556-559.  
<https://doi.org/10.1126/science.1736359>
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? [Online]. *Trends In Cognitive Sciences*, 4(11), 417-423. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01538-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01538-2)
- Baddeley, A., Lewis, V., & Vallar, G. (2007). Exploring the articulatory loop [Online]. *The Quarterly Journal Of Experimental Psychology Section A*, 36(2), 233-252.  
<https://doi.org/10.1080/14640748408402157>
- Baiano, M., Perlini, C., Rambaldelli, G., Cerini, R., Dusi, N., Bellani, M., et al. (2008). Decreased entorhinal cortex volumes in schizophrenia [Online]. *Schizophrenia Research*, 102, 171-180. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.11.035>
- Balardin, J. B., Batistuzzo, M. C., Martin, M. da G. M., Sato, J. R., Smid, J., Porto, C., et al. (2015). Differences in prefrontal cortex activation and deactivation during strategic episodic verbal memory encoding in mild cognitive impairment [Online]. *Frontal Aging Neuroscience*, 7, 147. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00147>
- Bankovská Motlová, L., & Koukolík, F. (c2004). *Schizofrenie: neurobiologie, klinický obraz, terapie*. Praha: Galén.
- Bankovská Motlová, L., & Španiel, F. (2012). *Psychoedukace u schizofrenie*. Praha: Psychiatrické centrum Praha.
- Barch, D. M., & Ceaser, A. (2012). Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms [Online]. *Trends In Cognitive Sciences*, 16(1), 27-34.  
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.015>
- Bauman, E., & Murray, D. J. (1968). Recognition versus recall in schizophrenia [Online]. *Canadian Journal Of Psychology/revue Canadienne De Psychologie*, 22(1), 18-25. <http://doi.org/10.1037/h0082741>

- Bayley, P. J., Hopkins, R. O., & Squire, L. R. (2006). The Fate of Old Memories after Medial Temporal Lobe Damage [Online]. *The Journal Of Neuroscience*, 26(51), 13311–13317. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4262-06.2006>
- Beck, A. T. (1961). An Inventory for Measuring Depression [Online]. *Arch. Gen. Psychiatry*, 4(6), 561–71. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56(6), 893–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3204199>
- Bellack, A. S., Gold, J. M., & Buchanan, R. W. (1999). Cognitive Rehabilitation for Schizophrenia: Problems, Prospects, and Strategies [Online]. *Schizophrenia Bulletin*, 25(2), 257-274. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033377>
- Bellucci, D. M., Glaberman, K., & Haslam, N. (2003). Computer-assisted cognitive rehabilitation reduces negative symptoms in the severely mentally ill [Online]. *Schizophrenia Research*, 59(2-3), 225-32. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00402-9](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00402-9)
- Benešová, M., Preiss, Kulišťák, P. (2009). Neuroplasticita lidského mozku a její význam pro psychologii. *Československá psychologie*, 53(1), 10-16.
- Biedermann, F., & Fleischhacker, W. W. (2016). Psychotic disorders in DSM-5 and ICD-11 [Online]. *Cns Spectrums*, 21(04), 349-354. <http://doi.org/10.1017/S1092852916000316>
- Biocca, F. (1997). The Cyborg's Dilemma: Progressive Embodiment in Virtual Environments [1] [Online]. *Journal Of Computer-Mediated Communication*, 3(2). <https://doi.org/10.1111/j.1083-6101.1997.tb00070.x>
- Bleuler, E. (1911). *Die schizophrene Geistesstörungen* (1st ed.). Leipzig und Wien: Deuticke.
- Blumenfeld, R. S., Parks, C. M., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2011). Putting the Pieces Together: The Role of Dorsolateral Prefrontal Cortex in Relational Memory Encoding

- [Online]. *Journal Of Cognitive Neuroscience*, 23(1), 257-265.  
<https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21459>
- Bonner-Jackson, A., & Barch, D. M. (2011). Strategic Manipulations for Associative Memory and the Role of Verbal Processing Abilities in Schizophrenia [Online]. *Journal Of The International Neuropsychological Society*, 17(05), 796-806.  
<https://doi.org/10.1017/S1355617711000749>
- Bora, E. (2016). Differences in cognitive impairment between schizophrenia and bipolar disorder: Considering the role of heterogeneity [Online]. *Psychiatry And Clinical Neurosciences*, 70(10), 424-433. <https://doi.org/10.1111/pcn.12410>
- Bowie, C. R., Grossman, M., Gupta, M., Oyewumi, L. K., & Harvey, P. D. (2014). Cognitive remediation in schizophrenia: efficacy and effectiveness in patients with early versus long-term course of illness [Online]. *Early Intervention In Psychiatry*, 8, 32-38.  
<https://doi.org/10.1111/eip.12029>
- Bowie, C. R., McGurk, S. R., Mausbach, B., Patterson, T. L., & Harvey, P. D. (2012). Combined Cognitive Remediation and Functional Skills Training for Schizophrenia: Effects on Cognition, Functional Competence, and Real-World Behavior [Online]. *American Journal Of Psychiatry*, 169(7), 710-8.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11091337>
- Bramness, J. G., Gundersen, Ø. H., Guterstam, J., Rognli, E. B., Konstenius, M., Løberg, E. - M., et al. (2012). Amphetamine-induced psychosis - a separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable? [Online]. *Bmc Psychiatry*, 12(1), -. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-221>
- Brandt, C. L., Eichele, T., Melle, I., Sundet, K., Server, A., Agartz, I., et al. (2014). Working memory networks and activation patterns in schizophrenia and bipolar disorder: comparison with healthy controls [Online]. *The British Journal Of Psychiatry*, 204, 290-298. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.129254>

- Brébion, G., Amador, X., Smith, M. J., & Gorman, J. M. (1997). Mechanisms underlying memory impairment in schizophrenia [Online]. *Psychological Medicine*, 27(2), 383-393. <http://doi.org/10.1017/S0033291796004448>
- Brébion, G., Smith, M. J., Gorman, J. M., Malaspina, D., Sharif, Z., & Amador, X. (2000). Memory and schizophrenia: differential link of processing speed and selective attention with two levels of encoding [Online]. *Journal Of Psychiatric Research*, 34(2), 121-127. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(99\)00050-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(99)00050-3)
- Brewer, W. J., Wood, S. J., Phillips, L. J., Francey, S. M., Pantelis, C., Yung, A. R., et al. (2006). Generalized and Specific Cognitive Performance in Clinical High-Risk Cohorts: A Review Highlighting Potential Vulnerability Markers for Psychosis [Online]. *Schizophr Bull*, 32(3), 538-555. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbj077>
- Bubeníková-Valešová, V., Horáček, J., Vrajová, M., & Höschl, C. (2008). Models of schizophrenia in humans and animals based on inhibition of NMDA receptors [Online]. *Neuroscience And Biobehavioral Reviews*, 32, 1014–1023. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.03.012>
- Burda, P. C., Starkey, T. W., Dominguez, F., & Vera, V. (1994). Computer-assisted cognitive rehabilitation of chronic psychiatric inpatients [Online]. *Computers In Human Behavior*, 10(3), 359-368. [https://doi.org/10.1016/0747-5632\(94\)90061-2](https://doi.org/10.1016/0747-5632(94)90061-2)
- Burgess, P. W., Alderman, N., Forbes, C., Costello, A., Coates, L. M. A., Dawson, D. R., et al. (2006). The case for the development and use of “ecologically valid” measures of executive function in experimental and clinical neuropsychology [Online]. *Journal Of The International Neuropsychological Society*, 12, 194–209. <https://doi.org/10.1017/s1355617706060310>
- Cabeza, R., Dolcos, F., Graham, R., & Nyberg, L. (2002). Similarities and Differences in the Neural Correlates of Episodic Memory Retrieval and Working Memory [Online]. *Neuroimage*, 16(2), 317-330. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1063>

- Carpenter, W. T., & Gold, J. M. (2002). Another view of therapy for cognition in schizophrenia [Online]. *Biological Psychiatry*, 51(12), 969–971. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01399-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01399-9)
- Carter, C. S., Barch, D. M., Bullmore, E., Breiling, J., Buchanan, R. W., Butler, P., et al. (2011). Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (CNTRICS) II: Developing Imaging Biomarkers to Enhance Treatment Development for Schizophrenia and Related Disorders [Online]. *Biological Psychiatry*, 70(1), 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.041>
- Castle, D., Sham, P., & Murray, R. (1998). Differences in distribution of ages of onset in males and females with schizophrenia [Online]. *Schizophrenia Research*, 33(1), 179-183. [http://doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00070-X](http://doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00070-X)
- Chan, R. C. K., Di, X., McAlonan, G. M., & Gong, Q. -y. (2010). Brain Anatomical Abnormalities in High-Risk Individuals, First-Episode, and Chronic Schizophrenia: An Activation Likelihood Estimation Meta-analysis of Illness Progression [Online]. *Schizophrenia Bulletin*, 37(1), 177-188. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp073>
- Chan, C. L. F., Ngai, E. K. Y., Leung, P. K. H., & Wong, S. (2009). Effect of the adapted virtual reality cognitive training program among Chinese older adults with chronic schizophrenia: a pilot study [Online]. *International Journal Of Geriatric Psychiatry*, 25(6), n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/gps.2403>
- Cohen, J. (1977). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Routledge.
- Cohen, P. (1984). The Clinician's Illusion [Online]. *Arch Gen Psychiatry*, 41(12), 1178-1182. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.1984.0179023006401>
- Cooke, S. F. (2006). Plasticity in the human central nervous system [Online]. *Brain*, 129(7), 1659–73. <https://doi.org/10.1093/brain/awl082>

- Conners, C. K., Epstein, J. N., Angold, A., & Klaric, J. (2003). Continuous Performance Test Performance in a Normative Epidemiological Sample. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 31(5), 555–562. <https://doi.org/10.1023/A:1025457300409>
- Costa, R. M. E. M., & de Carvalho, L. A. V. (2004). The acceptance of virtual reality devices for cognitive rehabilitation: a report of positive results with schizophrenia [Online]. *Computer Methods And Programs In Biomedicine*, 73, 173—182. [https://doi.org/10.1016/S0169-2607\(03\)00066-X](https://doi.org/10.1016/S0169-2607(03)00066-X)
- Crow, T. J. (1985). The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophrenia Bulletin*, 11(3), 471-86.
- Cutting, J., David, A., Murphy, D. (1987). The Nature of Overinclusive Thinking in Schizophrenia. *Psychopathology*;20(3-4), 213-219.
- Danion, J. -M., Huron, C., Vidailhet, P., & Berna, F. (2007). Functional Mechanisms of Episodic Memory Impairment in Schizophrenia [Online]. *The Canadian Journal Of Psychiatry*, 52(10), 693-701. <http://doi.org/10.1177/070674370705201103>
- Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G., & Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization [Online]. *American Journal Of Psychiatry*, 148(11), 1474-1486. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.11.1474>
- Davis, J. M., & Casper, R. (1977). Antipsychotic Drugs [Online]. *Drugs*, 14(4), 260-282. <https://doi.org/10.2165/00003495-197714040-00002>
- Dazzan, P., Morgan, K. D., Orr, K., Hutchinson, G., Chitnis, X., Suckling, J., et al. (2005). Different Effects of Typical and Atypical Antipsychotics on Grey Matter in First Episode Psychosis: the ÆSOP Study [Online]. *Neuropsychopharmacology* 30(4), 765–774. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300603>
- Degenhardt, L., & Hall, W. (2006). Is Cannabis Use a Contributory Cause of Psychosis? [Online]. *The Canadian Journal Of Psychiatry*, 51(9), 556-565. <http://doi.org/10.1177/070674370605100903>



- Dickinson, D., Ramsey, M. E., & Gold, J. M. (2007). Overlooking the Obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. [Online]. *Archives Of General Psychiatry*, 64(5), 532-. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.532>
- Doughty, O. J., & Done, D. J. (2009). Is semantic memory impaired in schizophrenia? A systematic review and meta-analysis of 91 studies [Online]. *Cognitive Neuropsychiatry*, 14(6), 473-509. <http://doi.org/10.1080/13546800903073291>
- Ellis, P. D. (2010). *The essential guide to effect sizes: statistical power, meta-analysis, and the interpretation of research results*. New York: Cambridge University Press.
- Ellison-Wright, I., Glahn, D. C., Laird, A. R., Thelen, S. M., & Bullmore, E. (2008). The Anatomy of First-Episode and Chronic Schizophrenia: An Anatomical Likelihood Estimation Meta-Analysis [Online]. *American Journal Of Psychiatry*, 165(8), 1015-1023. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07101562>
- Eyler Zorrilla, L. T., Heaton, R. K., McAdams, L. A., Zisook, S., Harris, M. J., & Jeste, D. V. (2000). Cross-Sectional Study of Older Outpatients With Schizophrenia and Healthy Comparison Subjects: No Differences in Age-Related Cognitive Decline [Online]. *American Journal Of Psychiatry*, 157(8), 1324-1326. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.8.1324>
- Falkain, P., & Cannon, T. D. (2011). Pathophysiology of schizophrenia. In W. Gaebel, *Schizophrenia: current science and clinical practice* (1st ed., pp. 31-62). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
- Fernaesus, S. -E., Julin, P., Almqvist, O., & Wahlund, L. -O. (2013). Medial temporal lobe volume predicts rate of learning in Rey-AVLT [Online]. *Advances In Alzheimer's Disease*, 02(01), 7-12. <https://doi.org/10.4236/aad.2013.21002>
- Fett, A. K. J., Viechtbauer, W., Dominguez, M. -de-G., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis [Online]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 573–588. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.001>

- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M. E., & Clare, L. (2005). A Meta-Analysis of Cognitive Deficits in Adults with a Diagnosis of Schizophrenia [Online]. *Neuropsychology Review*, 15(2), 73-95. <http://doi.org/10.1007/s11065-005-6254-9>
- Fleming, T. M., Bavin, L., Stasiak, K., Hermansson-Webb, E., Merry, S. N., Cheek, C., et al. (2017). Serious Games and Gamification for Mental Health: Current Status and Promising Directions [Online]. *Frontiers In Psychiatry*, 7, -. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00215>
- Forbes, N. F., Carrick, L. A., McIntosh, A. M., & Lawrie, S. M. (2009). Working memory in schizophrenia: a meta-analysis [Online]. *Psychological Medicine*, 39, 889–905. <https://doi.org/10.1017/S0033291708004558>
- Friedman, J. I., Harvey, P. D., Coleman, T., Moriarty, P. J., Bowie, C., Parrella, M., et al. (2001). Six-Year Follow-Up Study of Cognitive and Functional Status Across the Lifespan in Schizophrenia: A Comparison With Alzheimer's Disease and Normal Aging [Online]. *The American Journal Of Psychiatry*, 158(9), 1441-1448. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.9.1441>
- Fuller, R., Nopoulos, P., Arndt, S., O'Leary, D., Ho, B. -C., & Andreasen, N. C. (2002). Longitudinal Assessment of Premorbid Cognitive Functioning in Patients With Schizophrenia Through Examination of Standardized Scholastic Test Performance [Online]. *American Journal Of Psychiatry*, 159(7), 1183-1189. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1183>
- Fusar-Poli, P., Papanastasiou, E., Stahl, D., Rocchetti, M., Carpenter, W., Shergill, S., & McGuire, P. (2015). Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials [Online]. *Schizophrenia Bulletin*, 41(4), 892-899. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu170>
- Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B., & Mangun, G. R. (2002). *Cognitive neuroscience: the biology of the mind* [Online] (2. ed., internat. student ed.). New York, NY [u.a.]: Norton. Retrieved from

<https://www.hse.ru/data/2011/06/28/1216307711/Gazzaniga.%20The%20Cognitive%20Neurosciences.pdf>

- Gsottschneider, A., Keller, Z., Pitschel-Walz, G., Froböse, T., Bäuml, J., & Jahn, T. (2011). The role of encoding strategies in the verbal memory performance in patients with schizophrenia [Online]. *Journal Of Neuropsychology*, 5(1), 56-72. <https://doi.org/10.1348/174866410X497382>
- Gold, J. M., Rehkemper, G., Binks, S. W., Carpenter, C. J., Fleming, K., Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (2000). Learning and forgetting in schizophrenia [Online]. *Journal Of Abnormal Psychology*, 109(3), 534-538. <http://doi.org/10.1037/0021-843X.109.3.534>
- Goldberg, T. E., Goldman, R. S., Burdick, K. E., Malhotra, A. K., Lencz, T., Patel, R. C., et al. (2007). Cognitive Improvement After Treatment With Second-Generation Antipsychotic Medications in First-Episode Schizophrenia [Online]. *Arch Gen Psychiatry*, 64(10), 1115-1122. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.10.1115>
- González-Blanch, C., Rodríguez-Sánchez, J. M., Pérez-Iglesias, R., Pardo-García, G., Martínez-García, O., Vázquez-Barquero, J. L., & Crespo-Facorro, B. (2010). First-episode schizophrenia patients neuropsychologically within the normal limits: Evidence of deterioration in speed of processing [Online]. *Schizophrenia Research*, 119(1-3), 18-26. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.02.1072>
- Gottesman, I. I., McGuffin, P., & Farmer, A. E. (1987). Clinical Genetics as Clues to the "Real" Genetics of Schizophrenia (A Decade of Modest Gains While Playing for Time) [Online]. *Schizophrenia Bulletin*, 13(1), 23-48. <http://doi.org/10.1093/schbul/13.1.23>
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions [Online]. *The American Journal Of Psychiatry*, 160(4), 636-45. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>
- Gorp, W. G. van, Altshuler, L., Theberge, D. C., Wilkins, J., & Dixon, W. (1998). Cognitive Impairment in Euthymic Bipolar Patients With and Without Prior Alcohol Dependence

- [Online]. *Archives Of General Psychiatry*, 55(1), 41-.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.1.41>
- Goyal, N., Siddiqui, S. V., Chatterjee, U., Kumar, D., & Siddiqui, A. (2008). Neuropsychology of prefrontal cortex [Online]. *Indian Journal Of Psychiatry*, 50(3), 202-.  
<https://doi.org/10.4103/0019-5545.43634>
- Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? [Online]. *American Journal Of Psychiatry*, 153(3), 321-330.  
<https://doi.org/10.1176/ajp.153.3.321>
- Green, M. F. (1998). *Schizophrenia from a neurocognitive perspective: probing the impenetrable darkness* (1st ed.). Boston: Allyn and Bacon.
- Green, M. F. (2009). New Possibilities in Cognition Enhancement for Schizophrenia [Online]. *The American Journal Of Psychiatry*, 166(7), 749-752.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09050610>
- Green, M. F., Kern, R. S., & Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS [Online]. *Schizophrenia Research*, 72, 41-51.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.009>
- Greenberg, D. L., & Verfaellie, M. (2010). Interdependence of episodic and semantic memory: Evidence from neuropsychology [Online]. *Journal Of The International Neuropsychological Society*, 16, 748–753. <https://doi.org/10.1017/S1355617710000676>
- Hall, R. C. W. (1995). Global Assessment of Functioning [Online]. *Psychosomatics*, 36(3), 267-275. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(95\)71666-8](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(95)71666-8)
- Hagoort, P. (1997). Semantic priming in Broca's aphasics at a short SOA: No support for an automatic access deficit. *Brain and Language*, 56(2), 287-300.
- Heckers, S. (2001). Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia [Online]. *Hippocampus*, 11(5), 520-528. <https://doi.org/10.1002/hipo.1068>

- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence [Online]. *Neuropsychology*, 12(3), 426-445. <http://doi.org/10.1037/0894-4105.12.3.426>
- Hill, S. K., Bishop, J. R., Palumbo, D., & Sweeney, J. A. (2010). Effect of second-generation antipsychotics on cognition: current issues and future challenges [Online]. *Expert Review Of Neurotherapeutics*, 10(1), 43-57. <https://doi.org/10.1586/ern.09.143>
- Hogarty, G. E., Flesher, S., Ulrich, R., Carter, M., Greenwald, D., Pogue-Geile, M., et al. (2004). Cognitive Enhancement Therapy for Schizophrenia [Online]. *Arch Gen Psychiatry*, 61(9), 866-876. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.9.866>
- Horan, W. P., Harvey, P. O., Kern, R. S., & Green, M. F. (2011). Neurocognition, social cognition and functional outcome in schizophrenia [Online]. In W. Gaebel, *Schizophrenia: current science and clinical practice* (pp. 67-107). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
- Hughes, C., Kumari, V., Soni, W., Das, M., Binneman, B., Drozd, S., et al. (2002). Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia [Online]. *Schizophrenia Research*, 59, 137– 146. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00393-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00393-0)
- Huotari, K., & Hamari, J. (2012). Defining gamification in A. Lugmayr. *Proceeding of the 16th International Academic MindTrek Conference on - MindTrek '12*, Tampere, Finland (pp. 17-22). New York, New York, USA: ACM Press. <https://doi.org/10.1145/2393132.2393137>
- Insausti, R., Juottonen, K., Soininen, H., Insausti, A. M., Partanen, K., Vainio, P., ... Pitkänen, A. (1998). MR volumetric analysis of the human entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 19(4), 659–71. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9576651>
- Jablensky, A. (2011). Diagnosis and revision of the classification systems [Online]. In W. Gaebel, *Schizophrenia: current science and clinical practice* (1st ed., pp. 1-30). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell

- Javitt, D. C., & Zukin, S. R. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia [Online]. *The American Journal Of Psychiatry*, 148(10), 1301-1308. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.10.1301>
- Jenčová, A. (2009). *Wechslerova paměťová škála – třetí vydání, zkrácená verze* (Diplomová práce). Praha.
- Jenčová, A., Černochová, D. (2011). *WMS-IIIa - Wechslerova zkrácená paměťová škála* (1st ed.). Praha: Hogrefe – Testcentrum.
- Jentsch, J.D., Redmond, D.E. Jr, Elsworth J.D., et al. (1997) Enduring cognitive deficits and cortical dopamine dysfunction in monkeys after long-term administration of phencyclidine. *Science* 277(5328), 953–955.
- Jentsch J.D., Roth R.H., (1999) The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 20(1), 201–225.
- Josman, N., Schenirderman, A. E., Klinger, E., & Shevil, E. (2009). Using virtual reality to evaluate executive functioning among persons with schizophrenia: A validity study [Online]. *Schizophrenia Research*, 115(2-3), 270-277. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.09.015>
- Joyce, J. N., Shane, A., Lexow, N., Winokur, A., Casanova, M. F., & Kleinman, J. E. (1993). Serotonin Uptake Sites and Serotonin Receptors Are Altered in the Limbic System of Schizophrenics [Online]. *Neuropsychopharmacology*, 8(4), 315-36. <https://doi.org/10.1038/npp.1993.32>
- Kamarádová, D., Praško, J., Látalová, K., Panáčková, L., Švancara, J., Ocisková, M., et al. (2016). Validizace české verze Beckova inventáře úzkosti. *Česká A Slovenská Psychiatrie*, 112(4), 153-158. Retrieved from <http://www.cspsychiatr.cz/archiv.php>
- Karlsodt, K. H., van Erp, T. G. M., Poldrack, R. A., Bearden, C. E., Nuechterlein, K. H., & Cannon, T. D. (2008). Diffusion Tensor Imaging of the Superior Longitudinal

- Fasciculus and Working Memory in Recent-Onset Schizophrenia [Online]. *Biological Psychiatry*, 63(5), 512-518. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.06.017>
- Karlsgodt, K. H., Sanz, J., van Erp, T. G. M., Bearden, C. E., Nuechterlein, K. H., & Cannon, T. D. (2009). Re-evaluating dorsolateral prefrontal cortex activation during working memory in schizophrenia [Online]. *Schizophrenia Research*, 108(1-3), 143-150. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.12.025>
- Karlsgodt, K. H., Sun, D., & Cannon, T. D. (2010). Structural and Functional Brain Abnormalities in Schizophrenia [Online]. *Current Directions In Psychological Science*, 19(4), 226-231. <https://doi.org/10.1177/0963721410377601>
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia [Online]. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261–76. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Kay, S. R., Opler, L. A., & Lindenmayer, J. -P. (1988). Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics [Online]. *Psychiatry Research*, 23(1), 99-110. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(88\)90038-8](https://doi.org/10.1016/0165-1781(88)90038-8)
- Keefe, R. S. E., Silva, S. G., Perkins, D. O., & Lieberman, J. A. (1999). The Effects of Atypical Antipsychotic Drugs on Neurocognitive Impairment in Schizophrenia: A Review and Meta-analysis [Online]. *Schizophrenia Bulletin*, 25(2), 201-222. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033374>
- Keefe, R. S. E. (2008). Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry*, 7(1), 22–28.
- Kern, R. S., Wallace, C. J., Hellman, S. G., Womack, L. M., & Green, M. F. (1996). A training procedure for remediating WCST deficits in chronic psychotic patients: An adaptation of errorless learning principles [Online]. *Journal Of Psychiatric Research*, 30(4), 283-94. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(96\)00028-3](https://doi.org/10.1016/0022-3956(96)00028-3)
- Kety, S. S., Rosenthal, D., Wender, P. H., Schulsinger, F., & Jacobsen, B. (1976). Mental illness in the biological and adoptive families of adopted individuals who have become

- schizophrenic [Online]. *Behavior Genetics*, 6(3), 219–225. <http://doi.org/10.1007/BF01065721>
- Kim, J. (2004). Maintenance and manipulation of information in schizophrenia: further evidence for impairment in the central executive component of working memory [Online]. *Schizophrenia Research*, 68(2-3), 173-187. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00150-6](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00150-6)
- Koh, S. D., & Peterson, R. A. (1978). Encoding orientation and the remembering of schizophrenic young adults [Online]. *Journal Of Abnormal Psychology*, 87(3), 303-313. <http://doi.org/10.1037/0021-843X.87.8.303>
- Kong, X., Ouyang, X., Tao, H., Liu, H., Li, L., Zhao, J., et al. (2011). Complementary diffusion tensor imaging study of the corpus callosum in patients with first-episode and chronic schizophrenia [Online]. *Journal Of Psychiatry & Neuroscience*, 36(2), 120–125. <https://doi.org/10.1503/jpn.100041>
- Krabbendam, L., Arts, B., van Os, J., & Aleman, A. (2005). Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: A quantitative review [Online]. *Schizophrenia Research*, 80(2-3), 137-49. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.08.004>
- Kraepelin, E. (1899). *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte* (6 ed.). Leipzig: J.A.Barth.
- Kremen, W. S., Seidman, L. J., Faraone, S. V., Toomey, R., & Tsuang, M. T. (2000). The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia [Online]. *Journal Of Abnormal Psychology*, 109(4), 743-752. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.109.4.743>
- Kulišťák, P. (2011). *Neuropsychologie*. Praha: Portál.
- Kunda, Z. (1999). *Social cognition: making sense of people* (1st ed.). Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Kurtz, M. M., & Mueser, K. T. (2008). A meta-analysis of controlled research on social skills training for schizophrenia [Online]. *Journal Of Consulting And Clinical Psychology*, 76(3), 491-504. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.76.3.491>



- Kurtz, M. (2005). Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update [Online]. *Schizophrenia Research*, 74(1), 15-26. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.07.005>
- Kyriakopoulos, M., Vyas, N. S., Barker, G. J., Chitnis, X. A., & Frangou, S. (2008). A Diffusion Tensor Imaging Study of White Matter in Early-Onset Schizophrenia [Online]. *Biological Psychiatry*, 63(5), 519-523. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.021>
- Lau, C. -I., Wang, H. -C., Hsu, J. -L., & Liu, M. -E. (2013). Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? [Online]. *Reviews In The Neurosciences*, 24(4), 389-400. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2013-0011>
- Lahti A.C., Koffel B., LaPorte et al. (1995) Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 13, 9–19.
- Leavitt, V. M., & Goldberg, T. E. (2009). Episodic Memory in Schizophrenia [Online]. *Neuropsychology Review*, 19(3), 312-323. <http://doi.org/10.1007/s11065-009-9107-0>
- Lee, J. H., Ku, J., Cho, W., Hahn, W. Y., Kim, I. Y., Lee, S. -M., et al. (2003). A Virtual Reality System for the Assessment and Rehabilitation of the Activities of Daily Living [Online]. *Cyberpsychology & Behaviour*, 6(4), 383-388. <https://doi.org/10.1089/109493103322278763>
- Lee, J., & Park, S. (2005). Working Memory Impairments in Schizophrenia: A Meta-Analysis [Online]. *Journal Of Abnormal Psychology*, 114(4), 599-611. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.114.4.599>
- Lee, J., & Park, S. (2006). The role of stimulus salience in CPT-AX performance of schizophrenia patients [Online]. *Schizophrenia Research*, 81(2-3), 191-197. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.08.015>
- Leucht, S., Kane, J., Kissling, W., Hamann, J., Etschel, E., & Engel, R. (2005). What does the PANSS mean? [Online]. *Schizophrenia Research*, 15(79), 231-8. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.04.008>

- Lewis, D. A. (2002). In Pursuit of the Pathogenesis and Pathophysiology of Schizophrenia: Where Do We Stand? [Online]. *American Journal Of Psychiatry*, 159(9), 1467-1469. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.9.1467>
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological assessment* [Online] (3rd ed.). New York: Oxford University Press.
- Libiger, J. (2001). Schizofrenie. In J. Raboch & P. Zvolský, *Psychiatrie* (pp. 227-251). Praha: Galén.
- Li, C. -S. R., Yan, P., Bergquist, K. L., & Sinha, R. (2007). Greater activation of the “default” brain regions predicts stop signal errors [Online]. *Neuroimage*, 38(3), 640-648. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.021>
- Libiger, J. (2002). Schizofrenní poruchy. In C. Höschl, *Psychiatrie* (pp. 342-401). Praha: Tigris.
- Lincová, D., & Farghali, H. (c2007). *Základní a aplikovaná farmakologie* (2., dopl. a přeprac. vyd.). Praha: Galén.
- Lumsden, J., Edwards, E. A., Lawrence, N. S., Coyle, D., & Munafò, M. R. (2016). Gamification of Cognitive Assessment and Cognitive Training: A Systematic Review of Applications and Efficacy [Online]. *Jmir Serious Games*, 4(2), e11-. <https://doi.org/10.2196/games.5888>
- Liu, S. -K., Hsieh, M. -H., Huang, T. -J., Liu, C. -M., Liu, C. -C., Hua, M. -S., et al. (2006). Patterns and Clinical Correlates of Neuropsychologic Deficits in Patients with Schizophrenia [Online]. *Journal Of The Formosan Medical Association*, 105(12), 978-991.
- Lo Priore, C., Castelnovo, G., Liccione, D., & Liccione, D. (2003). Experience with V-STORE: Considerations on Presence in Virtual Environments for Effective Neuropsychological Rehabilitation of Executive Functions [Online]. *Cyberpsychology*, 6(3), 281-287. <https://doi.org/10.1089/109493103322011579>

- Macedo, M., Marques, A., & Queirós, C. (2015). Virtual reality in assessment and treatment of schizophrenia: a systematic review [Online]. *Jornal Brasileiro De Psiquiatria*, 64(1), 70-81. <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000059>
- McGurk, S. R., & Meltzer, H. Y. (2000). The role of cognition in vocational functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 45(3), 175–184.
- McGurk, S., & Mueser, K. T. (2004). Cognitive functioning, symptoms, and work in supported employment: a review and heuristic model [Online]. *Schizophrenia Research*, 70(2-3), 147-173. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.01.009>
- McGurk, S. R., Twamley, E. W., Sitzer, D. I., McHugo, G. J., & Mueser, K. T. (2007). A Meta-Analysis of Cognitive Remediation in Schizophrenia [Online]. *The American Journal Of Psychiatry*, 164(12), 1791-802. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07060906>
- McKenna, P. J., Tamlyn, D., Lund, C. E., Mortimer, A. M., Hammond, S., & Baddeley, A. D. (1990). Amnesic syndrome in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 20(04), 967-.
- Medalia, A., & Choi, J. (2009). Cognitive Remediation in Schizophrenia [Online]. *Neuropsychology Review*, 19(3), 353-364. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9097-y>
- Medalia, A., Revheim, N., & Casey, M. (2001). Remediation of problem-solving skills in schizophrenia: evidence of a persistent effect [Online]. *Schizophrenia Bulletin*, 27, 259–267. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00293-6](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00293-6)
- Medalia, A., & Saperstein, A. (2011). The Role of Motivation for Treatment Success [Online]. *Schizophrenia Bulletin*, 37(2), 122-8. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr063>
- Medalia, A., & Saperstein, A. M. (2013). Does cognitive remediation for schizophrenia improve functional outcomes? [Online]. *Current Opinion In Psychiatry*, 26(2), 151-157. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835dcbd4>
- Meier, M. H., Caspi, A., Reichenberg, A., Keefe, R. S. E., Fisher, H. L., Harrington, H. L., et al. (2014). Neuropsychological Decline in Schizophrenia From the Premorbid to the Postonset Period: Evidence From a Population-Representative Longitudinal Study

- [Online]. *American Journal Of Psychiatry*, 171(1), 91-101.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12111438>
- Meltzer, H. Y. (1991). The Mechanism of Action of Novel Antipsychotic Drugs [Online]. *Schizophrenia Bulletin*, 1991(17), 263-287.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/17.2.263>
- Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V., & Seidman, L. J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: A meta-analytic review [Online]. *Neuropsychology*, 23(3), 315-336. <https://doi.org/10.1037/a0014708>
- Molina, V. (2005). Hypofrontality in men with first-episode psychosis [Online]. *The British Journal Of Psychiatry*, 186(3), 203–208. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.3.203>
- Moore, T. H. M., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R. E., Jones, P. B., Burke, M., & Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review [Online]. *Lancet*, 370(1), 319-328.  
[http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61162-3](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61162-3)
- Montoya, A., Pelletier, M., Menear, M., Duplessis, E., Richer, F., & Lepage, M. (2006). Episodic memory impairment in Huntington's disease: A meta-analysis [Online]. *Neuropsychologia*, 44, 1984–1994.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.015>
- Morel, C. (1852). *Études cliniques: traité, théorique et pratique des maladies mentales* (1st ed.). Paris: Nancy.
- Morrens, M., Hulstijn, W., & Sabbe, B. (2008). The effects of atypical and conventional antipsychotics on reduced processing speed and psychomotor slowing in schizophrenia: A cross-sectional exploratory study [Online]. *Clinical Therapeutics*, 30(4), 684–692.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.04.012>
- Mueller, S. T. (2013). *The Psychology Experiment Building Language (Version 0.13)* [Software]. Available from <http://pebl.sourceforge.net>

- Neill, E., Gurvicha, C., & Rossella, S., L. (2014). Category fluency in schizophrenia research: Is it an executive or semantic measure? *Cognitive Neuropsychiatry*, 19(1) 81-95. <http://dx.doi.org/10.1080/13546805.2013.807233>
- Neisser, U. (1978). Memory: What are the important questions? In M. M. Gruneberg, P. E. Morris, & R. N. Sykes (Eds.), *Practical aspects of memory*. New York: Academic Press.
- Nekovarova, T., Fajnerova, I., Horacek, J., & Spaniel, F. (2014). Bridging disparate symptoms of schizophrenia: a triple network dysfunction theory [Online]. *Frontiers In Behavioral Neuroscience*, 8, -. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00171>
- Nieuwenstein, M. R., Aleman, A., & de Haan, E. H. F. (2001). Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies [Online]. *Journal Of Psychiatric Research*, 35, 119–125. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(01\)00014-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(01)00014-0)
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia [Online]. *Schizophrenia Research*, 72(1), 29-39. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.007>
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., et al. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: Test Selection, Reliability, and Validity [Online]. *American Journal Of Psychiatry*, 165(2), 203-213. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010042>
- Oie, M., Sundet, K., & Rund, B. R. (2010). Neurocognitive Decline in Early-Onset Schizophrenia Compared With ADHD and Normal Controls: Evidence From a 13-Year Follow-up Study [Online]. *Schizophrenia Bulletin*, 36(3), 557-565. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn127>
- Ogino, S., Miyamoto, S., Miyake, N., & Yamaguchi, N. (2014). Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: Focusing on its effect on cognitive function [Online]. *Psychiatry And Clinical Neurosciences*, 68, 37–49. <https://doi.org/10.1111/pcn.12088>

- Ojeda, N., Peña, J., Sánchez, P., Elizagárate, E., & Ezcurra, J. (2008). Processing speed mediates the relationship between verbal memory, verbal fluency, and functional outcome in chronic schizophrenia [Online]. *Schizophrenia Research*, 101, 225–233. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.12.483>
- Owen, M. J., Craddock, N., & Jablensky, A. (2007). The Genetic Deconstruction of Psychosis [Online]. *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), 905-911. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbm053>
- Palmer, B. W., Dawes, S. E., & Heaton, R. K. (2009). What Do We Know About Neuropsychological Aspects Of Schizophrenia? *Neuropsychology Review*, 19(3), 365-384. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9109-y>
- Palmer, B. W., Heaton, R. K., Kuck, J., Braff, D., & et al. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? [Online]. *Neuropsychology*, 11(3), 437-446. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.11.3.437>
- Papanastasiou, E., Stone, J. M., & Shergill, S. (2013). When the drugs don't work: the potential of glutamatergic antipsychotics in schizophrenia [Online]. *The British Journal Of Psychiatry*, 202(2), 91-93. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.110999>
- Park, K. -M., Ku, J., Choi, S. -H., Jang, H. -J., Park, J. -Y., Kim, S. I., & Kim, J. -J. (2011). A virtual reality application in role-plays of social skills training for schizophrenia: A randomized, controlled trial [Online]. *Psychiatry Research*, 166-172. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.04.003>
- Pelletier, M., Achim, A. M., Montoya, A., Lal, S., & Lepage, M. (2005). Cognitive and clinical moderators of recognition memory in schizophrenia: a meta-analysis [Online]. *Schizophrenia Research*, 74(2-3), 233-252. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2004.08.017>
- Penadés, R. (2000). Brain perfusion and neuropsychological changes in schizophrenic patients after cognitive rehabilitation [Online]. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 98(2), 127–132. [https://doi.org/10.1016/S0925-4927\(99\)00050-5](https://doi.org/10.1016/S0925-4927(99)00050-5)

- Penttilä, M., Jaaskelainen, E., Hirvonen, N., Isohanni, M., & Miettunen, J. (2014). Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis [Online]. *The British Journal Of Psychiatry*, 205(2), 88-94. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.127753>
- Perkins, D. O., Gu, H., Boteva, K., & Lieberman, J. A. (2005). Relationship Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in First-Episode Schizophrenia: A Critical Review and Meta-Analysis [Online]. *American Journal Of Psychiatry*, 162(10), 1785-1804. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1785>
- Piper, B. J. (2012). *Evaluation of the test-retest reliability of the PEBL continuous performance test in a normative sample Decision Noise Experiment*. PEBL Technical Report Series [On-line], #2012-05. Retrieved from <http://sites.google.com/site/pebltechnicalreports/home/2012/pebl-technical-report-2012-05>.
- Pitschel-Walz, G., Leucht, S., Bauml, J., Kissling, W., & Engel, R. R. (2001). The Effect of Family Interventions on Relapse and Rehospitalization in Schizophrenia--A Meta-analysis [Online]. *Schizophrenia Bulletin*, 27(1), 73-92. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006861>
- Plechátá, A., Fajnerová, I., Hejtmánek, L., & Sahula, V. (2017). Vývoj úlohy ve virtuální realitě určené k remediaci exekutivních a paměťových funkcí u pacientů s neuropsychiatrickým onemocněním. In E. Maierová, L. Viktorová, J. Suchá, & M. Dolejš, *PHD EXISTENCE 2017 česko-slovenská psychologická konference (nejen) pro doktorandy a o doktorandech Sborník odborných příspěvků* (pp. 275-280). Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci.
- Plechátá, A., Fajnerová, I., Hejtmánek, L., Sahula, V. (2017). Development of a virtual supermarket shopping task for cognitive remediation of memory and executive functions in schizophrenia. In *Proc. International Conference on Virtual Rehabilitation*. Montreal, Canada.

- Pomaro-Clotet, E., Salvador, R., Sarró, S., Gomar, J., Vila, F., Martínez, Á., et al. (2008). Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? [Online]. *Psychological Medicine*, 38, 1185–1193. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003565>
- Pope, J. W., & Kern, R. S. (2006). An “Errorful” Learning Deficit in Schizophrenia? [Online]. *Journal Of Clinical And Experimental Neuropsychology*, 8, 101–110. <https://doi.org/10.1080/13803390490918138>
- Preiss, M. (1999). *Paměťový test učení* (1st ed.). Brno: Psychodiagnostika.
- Preiss, M. (2012). *Neuropsychologická baterie Psychiatrického centra Praha: klinické vyšetření základních kognitivních funkcí* (3., přeprac. vyd.). Praha: Psychiatrické centrum.
- Preiss, M., & Preiss, J. (2006). *Test cesty*. Brno: Psychodiagnostika s.r.o.
- Preiss, M., Vacř, K. (1999). *BDI-II. Beckova sebeposuzovací škála pro dospělé*. Brno: psychodiagnostika.
- Pruessner, J. C., Köhler, S., Crane, J., Pruessner, M., Lord, C., Byrne, A., Evans, A. C. (2002). Volumetry of temporopolar, perirhinal, entorhinal and parahippocampal cortex from high-resolution MR images: considering the variability of the collateral sulcus. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 12(12), 1342–53. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12427684>
- PSSCogRehab [Online]. (2014). Retrieved July 21, 2017, from <https://www.psychological-software.com/psscogrehab.html>
- Ptáček, R., Raboch, J., Vňuková, M., Hlinka, J., & Anders, M. (2016). Beckova škála deprese BDI-II – standardizace a využití v praxi [Online]. *Česká A Slovenská Psychiatrie*, 112(6), 270–274.



- Quednow, B. B., Geyer, M. A., & Halberstadt, A. L. (2009). Serotonin and Schizophrenia. In *Handbook of the behavioral neurobiology of serotonin* (pp. 585-620). London: Academic.
- Ragland, J. D., Blumenfeld, R. S., Ramsay, I. S., Yonelinas, A., Yoon, J., Solomon, M., et al. (2012). Neural correlates of relational and item-specific encoding during working and long-term memory in schizophrenia [Online]. *Neuroimage*, 59(2), 1719-1726. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.055>
- Raichle, M. E. (2015). The Brain's Default Mode Network [Online]. *Annual Review Of Neuroscience*, 38(1), 433-447. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>
- Rand, D., Weiss, P. L. T., & Katz, N. (2009). Training Multitasking in a Virtual Supermarket: A Novel Intervention After Stroke [Online]. *American Journal Of Occupational Therapy*, 65, 535-542. <https://doi.org/10.5014/ajot.63.5.535>
- Rao, D. C., & Charles Gu, C. (2008). *Genetic dissection of complex traits* (2nd ed.). London: Academic Press.
- Reilly, J. L., Harris, M. S. H., Keshavan, M. S., & Sweeney, J. A. (2006). Adverse Effects of Risperidone on Spatial Working Memory in First-Episode Schizophrenia [Online]. *Arch Gen Psychiatry*, 63, 1189-1197. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.11.1189>
- Revell, E. R., Neill, J. C., Harte, M., Khan, Z., & Drake, R. J. (2015). A systematic review and meta-analysis of cognitive remediation in early schizophrenia [Online]. *Schizophrenia Research*, 168(1-2), 213–222. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.08.017>
- Rey, A. (1964) *L'examen clinique en psychologie (The Clinical Psychological Examination)*. Presse Universitaires de France, Paris.
- Rohling, M. L., Faust, M. E., Beverly, B., & Demakis, G. (2009). Effectiveness of cognitive rehabilitation following acquired brain injury: A meta-analytic re-examination of Cicerone et al.'s (2000, 2005) systematic reviews [Online]. *Neuropsychology*, 23(1), 20-39. <https://doi.org/10.1037/a0013659>

- Rockland, K. S. (2000). Brain. In A. E. Kazdin (Ed.), *Encyclopedia of psychology* (Vol. 1, pp. 447–455). Washington, DC: American Psychological Association
- Roder, V. (2006). Integrated Psychological Therapy (IPT) for Schizophrenia: Is It Effective? [Online]. *Schizophrenia Bulletin*, 32(Supplement 1), S81-S93. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl021>
- Rodríguez-Sánchez, J. É. M., Crespo-Facorro, B., González-Blanch, C. É., Pérez-Iglesias, R. Í., Álvarez-Jiménez, M., Martínez, O., & Vázquez-Barquero, J. É. L. (2008). Cognitive functioning and negative symptoms in first episode schizophrenia: Different patterns of correlates [Online]. *Neurotoxicity Research*, 14(2), 227–235. <https://doi.org/10.1007/BF03033812>
- Rodriguez, M., Mohr, P., Bankovská Motlová, L., Čermáková, R., Novák, T., & Preiss, M. (2010). Krátkodobá efektivita kognitivní remediacie kognitívneho deficitu u schizofrenie. *Psychiatrie*, 14(Suppl. 2), 81-83. Retrieved from [http://www.tigis.cz/images/stories/psychiatrie/2010/suppl\\_02/22\\_rodriguez\\_cns.pdf](http://www.tigis.cz/images/stories/psychiatrie/2010/suppl_02/22_rodriguez_cns.pdf)
- Rössler, W. (2011). Management, rehabilitation, stigma [Online]. In W. Gaebel, *Schizophrenia: current science and clinical practice* (1st ed., pp. 217-246). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
- Rund, B. R. (1998). A Review of Longitudinal Studies of Cognitive Functions in Schizophrenia Patients [Online]. *Schizophrenia Bulletin*, 24(3), 425-435. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033337>
- Ryan, J. J., Geisser, M. E., Randall, D. M., & Georgemiller, R. J. (1986). Alternate form reliability and equivalency of the rey auditory verbal learning test [Online]. *Journal Of Clinical And Experimental Neuropsychology*, 8(5), 611-616. <https://doi.org/10.1080/01688638608405179>
- 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 [Online]. *Archives Of General Psychiatry*, 59(8), 686-. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.8.686>

- Sambataro, F., Murty, V. P., Callicott, J. H., Tan, H. -Y., Das, S., Weinberger, D. R., & Mattay, V. S. (2010). Age-related alterations in default mode network: Impact on working memory performance [Online]. *Neurobiology Of Aging*, 31(5), 839-852. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.022>
- Seidman, L. J., Cherkerzian, S., Goldstein, J. M., Agnew-Blais, J., Tsuang, M. T., & Buka, S. L. (2013). Neuropsychological performance and family history in children at age 7 who develop adult schizophrenia or bipolar psychosis in the New England Family Studies [Online]. *Psychological Medicine*, 43(1), 119-31. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000773>
- Sham, P. C., MacLean, C. J., & Kendler, K. S. (1994). A typological model of schizophrenia based on age at onset, sex and familial morbidity [Online]. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89(2), 135-141. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb01501.x>
- Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M., & McCarley, R. W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia [Online]. *Schizophrenia Research*, 49(1-2), 1-52. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00163-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00163-3)
- Scherk, H., & Falkai, P. (2006). Effects of antipsychotics on brain structure [Online]. *Current Opinion In Psychiatry*, 19(2), 145-150. <https://doi.org/10.1097/01.yco.0000214339.06507.d8>
- Schmolck, H., Kensinger, E. A., Corkin, S., & Squire, L. R. (2002). Semantic knowledge in patient H.M. and other patients with bilateral medial and lateral temporal lobe lesions [Online]. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(2), 153-160. <https://doi.org/10.1002/hipo.10039>
- Schneider, K. (1959). *Clinical psychopathology*. New York: Grune & Stratton.
- Schultheis, M., & Rizzo, A. (2001). The application of virtual reality technology in rehabilitation. *Rehabilitation Psychology*, 46(3), 296-311.

- Sim, K., DeWitt, I., Ditman, T., Zalesak, M., Greenhouse, I., Goff, D., et al. (2006). Hippocampal and Parahippocampal Volumes in Schizophrenia: A Structural MRI Study [Online]. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 332-340. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj030>
- Sitskoorn, M. M., Aleman, A., Ebisch, S. J. H., Appels, M. C. M., & Kahn, R. S. (2004). Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis [Online]. *Schizophrenia Research*, 71(2-3), 285-295. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.03.007>
- Smith, E. E., Eich, T. S., Cebenoyan, D., & Malapani, C. (2011). Intact and impaired cognitive-control processes in schizophrenia [Online]. *Schizophrenia Research*, 126(1-3), 132-137. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.022>
- Snitz, B. E. (2006). Cognitive Deficits in Unaffected First-Degree Relatives of Schizophrenia Patients: A Meta-analytic Review of Putative Endophenotypes [Online]. *Schizophrenia Bulletin*, 32(1), 179-194. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi048>
- Spaniel, F., Tintera, J., Rydlo, J., Ibrahim, I., Horacek, J., Kasperek, T., & Höschl, C. (2015). Anti-correlated Brain Networks and Self-agency Experience in First-episode Schizophrenia-spectrum Patients. an FMRI Study [Online]. *European Psychiatry*, 30(1), 28-31. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(15\)30699-4](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(15)30699-4)
- Stoll, W. A. (1947). *Lysergsäure-diäthylamid, ein Phantastikum aus der Mutterkorngruppe*. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*, 60, 279-323.
- Stallings, G., Boake, C., & Sherer, M. (1995). Comparison of the california verbal learning test and the rey auditory verbal learning test in head-injured patients [Online]. *Journal Of Clinical And Experimental Neuropsychology*, 17(5), 706-712. <https://doi.org/10.1080/01688639508405160>
- Sternberg, R. (2002). Paměť: Modely a výzkumné metody. In *Kognitivní psychologie* (pp. 181-211). Praha: Portál.
- Sun, D., Stuart, G. W., Jenkinson, M., Wood, S. J., McGorry, P. D., Velakoulis, D., et al. (2008). Brain surface contraction mapped in first-episode schizophrenia: a longitudinal

- magnetic resonance imaging study [Online]. *Molecular Psychiatry*, 14(10), 976-986. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.34>
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a Complex Trait [Online]. *Archives Of General Psychiatry*, 60(12), 1187-1192. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1187>
- Szoke, A., Trandafir, A., Dupont, M. -E., Meary, A., Schurhoff, F., & Leboyer, M. (2008). Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis [Online]. *The British Journal Of Psychiatry*, 192, 248–257. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.029009>
- Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., et al. (2008). Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up [Online]. *Journal Of Affective Disorders*, 109(3), 286-299. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.234>
- Taconnat, L., Baudouin, A., Fay, S., Clarys, D., Vanneste, S., Tournelle, L., & Isingrini, M. (2006). Aging and implementation of encoding strategies in the generation of rhymes: The role of executive functions [Online]. *Neuropsychology*, 20(6), 658-665. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.20.6.658>
- Tandon, R., Gaebel, W., Barch, D. M., Bustillo, J., Gur, R. E., Heckers, S., et al. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5 [Online]. *Schizophrenia Research*, 150(1), 3-10. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.028>
- Tandon, R., Keshavan, M., & Nasrallah, H. (2008). Schizophrenia, “Just the Facts” What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology [Online]. *Schizophrenia Research*, 102(1-3), 1-18. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2008.04.011>
- Tao, J., Zeng, Q., Liang, J., Zhou, A., Yin, X., & Xu, A. (2015). Effects of cognitive rehabilitation training on schizophrenia: 2 years of follow-up. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(9), 16089–16094

- Tarrier, N. (2005). Cognitive Behaviour Therapy for Schizophrenia – A Review of Development, Evidence and Implementation [Online]. *Psychotherapy And Psychosomatics*, 74(3), 136-144. <https://doi.org/10.1159/000083998>
- Terrace, H. S. (1963). Errorless transfer of a discrimination across two continual [Online]. *Journal Of The Experimental Analysis Of Behavior*, 6(2), 223-232. <https://doi.org/10.1901/jeab.1963.6-223>
- Tomás, P., Fuentes, I., Roder, V., & Ruiz, J. C. (2010). Cognitive Rehabilitation Programs in Schizophrenia [Online]. *International Journal Of Psychology And Psychological Therapy*, 10(2), 191-204. Retrieved from <http://www.ijpsy.com/volumen10/num2/257/cognitive-rehabilitation-programs-in-schizophrenia-EN.pdf>
- Torres, I. J., Boudreau, V. G., & Yatham, L. N. (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis [Online]. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116(s434), 17-26. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01055.x>
- Trotta, A., Murray, R. M., & MacCabe, J. H. (2015). Do premorbid and post-onset cognitive functioning differ between schizophrenia and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis [Online]. *The American Journal Of Psychiatry*, 172(2), 381-394. <https://doi.org/10.1017/S0033291714001512>
- Tsang, M. M. Y., & Man, D. W. K. (2013). A virtual reality-based vocational training system (VRVTS) for people with schizophrenia in vocational rehabilitation [Online]. *Schizophrenia Research*, 144(1-3), 51-62. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.12.024>
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving, W. Donaldson, & G. H. Bower, *Organization of memory*. New York: Academic Press.
- Turetsky, B. I., Moberg, P. J., Roalf, D. R., Arnold, S. E., & Gur, R. E. (2003). Decrements in Volume of Anterior Ventromedial Temporal Lobe and Olfactory Dysfunction in Schizophrenia [Online]. *Archives Of General Psychiatry*, 60(12), 1193-. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1193>

- Uggerby, P., Nielsen, R. E., Correll, C. U., & Nielsen, J. (2011). Characteristics and predictors of long-term institutionalization in patients with schizophrenia [Online]. *Schizophrenia Research*, 131, 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.001>
- Unity [Online]. (2017). Retrieved July 11, 2017, from <https://unity3d.com/>
- Vander, A. J., Sherman, J. H., & Luciano, D. S. (c2001). *Human physiology: the mechanisms of body function* (8th ed.). Boston: McGraw-Hill.
- Vita, A., De Peri, L., Silenzi, C., & Dieci, M. (2006). Brain morphology in first-episode schizophrenia: A meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies [Online]. *Schizophrenia Research*, 82(1), 75-88. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.11.004>
- Vöhringer, P. A., Barroilhet, S. A., Amerio, A., Reale, M. L., Alvear, K., Vergne, D., & Ghaemi, S. N. (2013). Cognitive Impairment in Bipolar Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review [Online]. *Frontiers In Psychiatry*, 87(4), 1-11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00087>
- Walter, H., Kammerer, H., Frasch, K., Spitzer, M., & Abler, B. (2009). Altered reward functions in patients on atypical antipsychotic medication in line with the revised dopamine hypothesis of schizophrenia [Online]. *Psychopharmacology*, 206(1), 121-132. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1586-4>
- Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H. W., Milanovic, S., Tsuang, M. T., Faraone, S. V., McCarley, R. W., et al. (2009). Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia [Online]. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 106(4), 1279-1284. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809141106>
- Woodberry, K. A., Giuliano, A. J., & Seidman, L. J. (2008). Premorbid IQ in Schizophrenia: A Meta-Analytic Review [Online]. *American Journal Of Psychiatry*, 159(7), 579-587. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07081242>

- Woodward, N. D., Purdon, S. E., Meltzer, H. Y., & Zald, D. H. (2005). A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia [Online]. *The International Journal Of Neuropsychopharmacology*, 8(3), 457-472. <https://doi.org/10.1017/S146114570500516X>
- World Health Organization. (2014). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization.
- Wykes, T., Brammer, M., Mellers, J., Bray, P., Reeder, C., Williams, C., & Corner, J. (2002). Effects on the brain of a psychological treatment: cognitive remediation therapy: functional magnetic resonance imaging in schizophrenia [Online]. *Br J Psychiatry*, 181, 144-152. <https://doi.org/10.1192/bjp.181.2.144>
- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. R., & Czobor, P. (2011). A Meta-Analysis of Cognitive Remediation for Schizophrenia: Methodology and Effect Sizes [Online]. *American Journal Of Psychiatry*, 168(5), 472-485. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10060855>
- Wykes, T., Steel, C., Everitt, B., & Tarrier, N. (2007). Cognitive Behavior Therapy for Schizophrenia: Effect Sizes, Clinical Models, and Methodological Rigor [Online]. *Schizophrenia Bulletin*, 34(3), 523-537. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm114>
- Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., Francey, S. M., McFarlane, C. A., Hallgren, M., & McGorry, P. D. (2003). Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group [Online]. *Schizophrenia Research*, 60(1), 21-32. [http://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00167-6](http://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00167-6)
- Zammit, S., Allebeck, P., David, A. S., Dalman, C., Hemmingsson, T., Lundberg, I., & Lewis, G. (2004). A Longitudinal Study of Premorbid IQ Score and Risk of Developing Schizophrenia, Bipolar Disorder, Severe Depression, and Other Nonaffective Psychoses [Online]. *Archives Of General Psychiatry*, 61(4), 354-360. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.4.354>



## **9. Přílohy:**

### **9.1. Seznam příloh**

Příloha č.1 – Článek ve sborníku PhD Existence

Příloha č.2 – Abstrakt k posteru (International Conference on Virtual Rehabilitation 2017)

Příloha č.3 – Informovaný souhlas pro účastníky studie – Experimentální skupina

Příloha č.4 – Informovaný souhlas pro účastníky studie – Srovnávací skupina

## 9.2. Příloha č.1 – Globální posouzení fungování (GAF)

### Global Assessment of Functioning Scale

#### GAF

Zvažte u vašeho pacienta úroveň psychických, sociálních a pracovních funkcí v hypotetickém kontinuu zdraví - nemoc.

Neberte v úvahu zhoršení funkcí způsobené tělesnými omezeními (nebo vlivem prostředí).

**Poznámka:** Používejte kontinuálního skórování od 0 do 100. Celkové skóre tedy může dosahovat libovolných hodnot, 45 stejně jako 68, či 72.

Výsledné skóre (číslo) pak zapište do kolonky na stránce Registrace studijního pacienta.

#### **Kód**

#### **91-100**

Vynikající fungování v širokém okruhu aktivit, životní problémy se nikdy nevymykají zcela z ruky, jedinec je vyhledáván jinými pro řadu dobrých vlastností. Nejsou přítomny žádné příznaky.

#### **81-90**

Příznaky chybějí nebo jsou minimální, dobře funguje ve všech oblastech, projevuje zájem o široký okruh aktivit a je v nich dobře zapojen, je sociálně aktivní, celkově spokojen se životem, nemá žádné závažnější, než běžné denní problémy nebo těžkosti.

#### **71-80**

Jsou-li příznaky přítomny, jedná se o přechodné a očekávané reakce na psychosociální zátěž. Není více než lehké zhoršení ve výkonu sociálních, pracovních a studijních funkcí.

#### **61-70**

Několik mírných příznaků NEBO určité obtíže v oblasti sociální, pracovní či studijní, ale celkově funguje dobře, má několik smysluplných interpersonálních vztahů.

#### **51-60**

Středně závažné příznaky NEBO středně závažné obtíže při výkonu sociálních, či pracovních nebo studijních funkcí.

#### **41-50**

Závažné příznaky NEBO závažné zhoršení při výkonu sociálních, pracovních nebo studijních funkcí.

#### **31-40**

Určité zhoršení v hodnocení reality nebo v komunikaci NEBO velké zhoršení v několika oblastech, jako je práce ve škole, rodinné vztahy, úsudek, myšlení nebo nálada.

#### **21-30**

Chování je závažně ovlivněno bludy nebo halucinacemi NEBO těžkým zhoršením v oblasti komunikace a úsudku NEBO neschopnost výkonu funkcí ve všech oblastech.

#### **11-20**

Určité nebezpečí, že ublíží sobě nebo jiným NEBO příležitostně chybí dodržování minimální osobní hygieny NEBO značné zhoršení komunikace.

#### **1-10**

Trvale nebezpečí těžkého ublížení sobě nebo jiným NEBO trvalá neschopnost udržet minimální osobní hygienu NEBO závažné suicidální jednání s jasným očekáváním smrti.

### 9.3. Příloha č.1 Článek ve sborníku PhD Existence

## VÝVOJ ÚLOHY VE VIRTUÁLNÍ REALITĚ URČENÉ K REMEDIACI DEFICITU PAMĚŤOVÝCH A EXEKUTIVNÍCH FUNKCÍ U PACIENTŮ S NEUROPSYCHIATRICKÝM ONEMOCNĚNÍM

### DEVELOPMENT OF VIRTUAL REALITY TASK AIMED AT REMEDIATION OF DEFICIT OF MEMORY AND EXECUTIVE FUNCTIONS IN NEUROPSYCHIATRIC PATIENTS

Adéla PLECHATÁ, Iveta FAJNEROVÁ, Lukáš HEJTMÁNEK, Václav SAHULA

Národní ústav duševního zdraví (NUDZ), Topolová 748, 250 67 Klecany, Česká Republika,  
[iveta.fajnerova@nudz.cz](mailto:iveta.fajnerova@nudz.cz), [adela.plechata@nudz.cz](mailto:adela.plechata@nudz.cz)

***Abstrakt:** Deficit v oblasti kognitivních funkcí byl již opakovaně pozorován u různých neuropsychiatrických onemocnění, zejména pak u schizofrenie (SZ). S narůstající využitelností moderních technologií v oblasti klinické praxe se oblast virtuální reality jeví jako vhodný prostředek k tvorbě remediačních úloh v ekologicky validním prostředí. V této pilotní studii je představena nově vytvořená úloha Nákupu ve Virtuálním Supermarketu (úNVS) určená k remediaci deficitu paměťových a exekutivních funkcí u pacientů s neuropsychiatrickým onemocněním. Výsledky pilotní studie, které se zúčastnilo celkem 11 dobrovolníků, poukazují na rozdíl ve výkonu v úNVS mezi muži a ženami. Strukturovaný rozhovor před koncem testování upozornil na pravděpodobnou roli zvolené strategie zapamatování. Právě tyto exekutivní strategie jsou jedním z možných základů kognitivního deficitu u SZ pacientů.*

**Klíčová slova:** remediace, virtuální realita, kognitivní deficit, paměť

***Abstract:** Impairment of cognitive functions was repeatedly observed in various neuropsychiatric disorders, particularly in schizophrenia. With increasing use of modern technologies in clinical practice, the domain of virtual reality is seemingly suitable medium for developing remediation tasks in ecologically valid environment. The presented pilot study introduces the virtual Supermarket Shopping Task (vSST), a novel method aimed at remediation of memory and executive functions in neuropsychiatric patients. The results of presented pilot study, conducted on 11 healthy participants, showed significant difference in the performance between males and females. The debriefing of participants pointed out the importance of elected encoding strategy. These executive strategies could be one of the roots of the cognitive impairment in SZ patients.*

**Keywords:** remediation, virtual reality, cognitive deficit, memory

## 1. ÚVOD

Deficit v oblasti kognitivních funkcí je považován za součást mnoha neuropsychiatrických onemocnění, jako je bipolární porucha, obsedantně kompulzivní porucha či Alzheimerova nemoc. Pravděpodobně nejčastěji zkoumaný je však kognitivní deficit v případě schizofrenního onemocnění. Velmi konzistentní jsou výzkumné nálezy v případě deklarativní paměti, kdy se deficit zdá prohloubený zejména v případě paměti epizodické (Aleman, Hijman, de Haan, & Kahn, 1999). Deficit je nejzřetelnější v oblasti vědomého vyvolání informací a jeho zdrojem je neschopnost efektivního využití paměťových strategií, a to zejména v případě jejich samovolného vyvolání (Danion, Huron, Vidailhet, & Berna, 2007). Tyto strategické procesy úzce souvisí s exekutivními funkcemi, kde je deficit u schizofrenního onemocnění také často popisován, a to s důrazem na procesy vyžadující účast prefrontální kůry (Orellana, & Slachevsky, 2013). O významu paměti v každodenním fungování, stejně jako o narušení aktivity prefrontální kůry u schizofrenních pacientů, dnes již není pochyb (Simons, & Spiers, 2003). Je proto nutné hledat efektivní možnosti ovlivnění tohoto deficitu. Využití moderních technologií ve zdravotnictví nabývá každým dnem na významu a společně se zvyšující se poptávkou po remediačních metodách s přesahem do reálného života, se virtuální realita jeví jako optimální nástroj pro jejich tvorbu.

Zde představujeme pilotní studii týkající se nově navržené techniky – úlohy Nákupu ve Virtuálním Supermarketu (úNVS) designované se záměrem remediace paměťového a exekutivního deficitu v ekologicky validním prostředí.

Cílem této pilotní studie bylo: 1) otestovat skupinu zdravých dobrovolníků ve věku do 35 let ve virtuální úloze úNVS, 2) otestovat efekt pohlaví na výkon v úloze s ohledem na přítomnost prostorové komponenty 3) srovnat výkon v úNVS se standardizovanými psychologickými testy kognitivních schopností.

## 2. METODOLOGIE

*Výběrový soubor:* Studie se zúčastnilo 11 dobrovolníků bez psychických či vážných somatických obtíží (6 žen a 5 mužů) ve věku 23 až 31 let (průměr=25,73), kteří byli osloveni k účasti ve studii v rámci sociálních sítí. Šest účastníků dosáhlo univerzitního vzdělání, zbývajících 5 vystudovalo střední školu s maturitní zkouškou.

*Metody:*

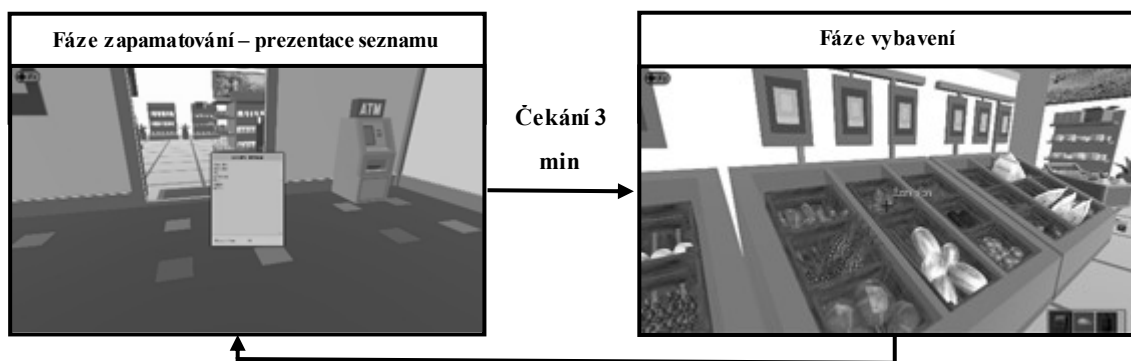
*Baterie psychologických testů:* Před započítáním testování pomocí úNVS absolvovali účastníci vyšetření pomocí krátké baterie standardních psychologických testů zaměřených na kognitivní funkce. Testy měřící výkon v oblasti verbální paměti a učení zahrnovaly: Paměťový test učení (Preiss, 1999) (AVLT – Auditory Verbal Learning Task), a to včetně oddáleného vybavení (AVLT-DEL) a rekognice (AVLT-REK) a subtest Logická paměť I a II (LP) z Wechslerovy zkrácené paměťové škály (Wechsler, 2011). Účastníci rovněž absolvovali testy zaměřené na pozornost, psychomotorické tempo a exekutivní funkce, a to Test cesty A/B (TMT-A/B - Trail making task) (Preiss, Preiss, & Panamá, 1997).

*úloha Nákupu ve Virtuálním Supermarketu (úNVS)*

Metoda úNVS byla vytvořena pomocí herního software unity (“Unity”, 2005) a jedná se o úlohu administrovanou na monitoru notebooku bez využití brýlí pro virtuální realitu, a to zejména z důvodu vyvarování se negativních vedlejších účinků, které s jejich využitím může být spojeno. Úloha je ovládána pomocí klávesnice a myši. V rámci úlohy se účastník pohybuje v prostředí virtuálního supermarketu, který je designován tak, aby co nejdříve odrážel reálné prostředí obchodu s potravinami.

Před započítáním samotné úNVS měli účastníci 2 minuty na volnou exploraci prostředí a zároveň nábivku ovládnutí pohybu ve virtuálním prostředí. Poté byli instruováni, aby si zapamatovali nákupní seznam a následně posbírali předměty ze seznamu uvnitř supermarketu. Úloha byla tvořena 5 úrovněmi se zvyšující se obtížností (pro 3, 5, 7, 9 či 11 předmětů k zapamatování). Každá z úrovní byla rozdělena na dvě základní fáze – Fázi zapamatování/kódování a na Fázi vybavení (viz Obr.1). Během první fáze zapamatování byl účastníkům po určitou dobu prezentován seznam slov – nákupní seznam (verbální informace). Po krátkém oddálení (čekání 3 minuty) účastníci aktivně sesbírali zapamatované předměty (vizuální informace) v supermarketu.

*Debriefingový rozhovor:* Po ukončení úNVS byl s každým účastníkem veden rozhovor o strategiích, které během řešení úkolu používal.



Obr.1. Diagram sekvence dvou základních fází úNVS.

V úloze byly analyzovány dva typy chyb: sebrání špatného předmětu (analogie konfabulace v AVLT – chyba A) nebo naopak nesebrání správného objektu (chyba B). Častěji se vyskytoval druhý typ chyby (viz Tab.1). S ohledem na nízký počet chyb byly pro účely statistické analýzy oba typy chyb sloučeny.

**Tab.1 - Průměrný počet (SD) jednotlivých typů chyb pro muže a ženy**

Uroveň	Chyba A – muži	Chyba B – muži	Chyba A – ženy	Chyba B – ženy
5 předmětů	0.2 (0.45)	0.2 (0.45)	0.17 (0.41)	0.17 (0.41)
7 předmětů	0.8 (1.3)	1 (0.71)	0.17 (0.41)	0.17 (0.41)
9 předmětů	2 (2.12)	3.4 (2.19)	0.33 (0.52)	0.83 (0.98)
11 předmětů	2.8 (2.17)	3.2 (1.92)	1 (0.89)	2 (2.1)

### 3. VÝSLEDKY

V následné analýze byla pozornost věnována psychologickým testům a rozdílu mezi pohlavími. Na základě statistické analýzy pomocí Mann-Whitneyho U testu bylo zjištěno, že výkon mužů a žen se napříč psychologickými testy významně neliší (viz Tab.2)

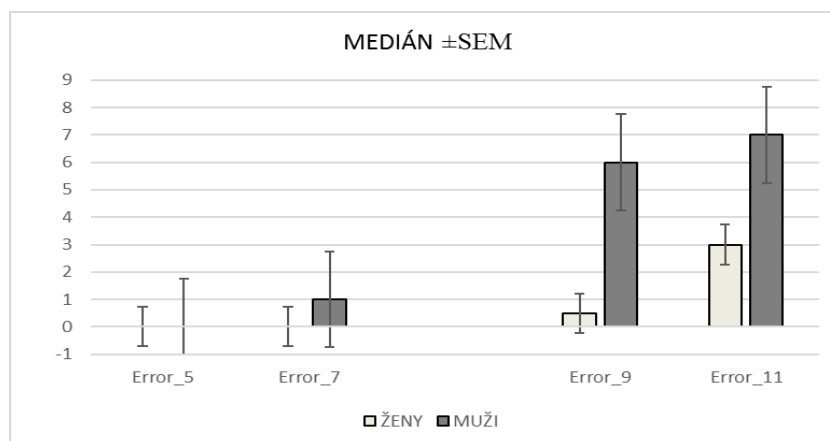
*Tab.2: Průměrné hrubé skóre mužů a žen (SD) v jednotlivých testových metodách a skupinové rozdíly zachyceny Mann-Whitney U testem a příslušná signifikance.*

Test	Muži	Ženy	U	Z	p
AVLT	46.6 (10.6)	54.6 (8.6)	9	-1.10	0.27
AVLT-DEL	10.6 (3.5)	12.6 (2.4)	9.5	-1.02	0.31
AVLT-REK	48.4 (1.6)	49.1 (0.7)	11	-0.76	0.45
LP	46.2 (8.7)	51.6 (13.7)	14	-0.91	0.93
LP-DEL	33.2 (4.2)	32.1 (8.2)	10.5	-0.82	0.41
TMT-A	24.4 (4.8)	20 (4.8)	7.5	-1.38	0.17
TMT-B	58.6 (22.6)	46.8 (10.5)	10	-0.91	0.36

Dále byl analyzován výkon v samotné virtuální úloze. Vzhledem k nízkému počtu participantů, byl zvolen neparametrický Friedmanův test. Na základě statistické analýzy byla potvrzena zvyšující se obtížnost úrovní vzhledem k narůstajícímu počtu chyb ( $\chi^2=26.6$ ,  $p < 0.001$ ), vzrůstající ušlé vzdálenosti ( $\chi^2=17.2$ ,  $p < 0.01$ ) a rovněž ve vztahu k času strávenému řešením úlohy ( $\chi^2=26.5$ ,  $p < 0.001$ )

Co se týče rozdílu mezi pohlavími, tak byl v případě úNVS výkon žen ve všech úrovních průměrně vyšší. Statistická analýza provedena pomocí Mann-Whitneyho U testu však odhalila, že signifikantní byl rozdíl pouze na úrovni 9 předmětů ( $U=4.5$ ,  $Z=-1.97$ ,  $p < 0.05$ ) viz Obr.2. Po zapracování Bonferroniho korekce pro opakovaná

statistická měření nebyl tento rozdíl signifikantní, což přikládáme zejména malému vzorku analyzovaných subjektů.



**Obr.2. Grafické zobrazení rozdílů v počtu chyb mužů a žen v testu úNVS.**

Rovněž nás při naší analýze zajímal vztah mezi úNVS a baterií psychologických testů. Jak jsme očekávali, tak počet chyb v úNVS významně koreloval s výkonem v několika úlohách AVLT ( $p < 0.05$ ), a to jak s celkovým skóre v AVLT ( $r = -0.82$ ), tak s oddáleným vybavením (30 minut) AVLT ( $r = -0.67$ ) a rekognicí AVLT ( $r = -0.67$ ). Nebyla však nalezena signifikantní korelace se subtestem WMS-III Logická paměť zaměřeným na sémantickou informaci strukturovanou do příběhu. Po Bonferroniho korekci byla signifikance zachována pouze v případě korelace s celkovým skóre AVLT.

#### 4. DISKUZE

Jednoduchá úloha virtuálního nakupování jasně ukazuje efekt stoupající náročnosti na výkon, faktor nesmírně důležitý z pohledu remediačního využití této úlohy. Zajímavý nálezn efektu pohlaví na výkon v úloze je velice pravděpodobně způsobem rozdílnou volbou paměťových strategií. Rozhovor s participanty po ukončení úNVS poukázal na to, že ženy využívaly především kategorizování seznamu v podobě receptu nebo jídelních chodů, muži se naopak opírali zejména o prostorové charakteristiky prostředí (např. rozmístění produktů v supermarketu). Z výsledků je patrné, že zvolená strategie silně ovlivnila výkon v úloze. Možným vysvětlením je nižší efektivita využití prostorových charakteristik na méně komplexním prostoru či nevhodně zvolené prostorové uspořádání supermarketu, které podobné strategie ztížilo. Důležitým aspektem zde nicméně je právě demonstrace efektu spontánně volených strategií na úspěšnost při řešení úkolu. Právě kognitivní strategie, přestože navozené zvenčí pomocí velice triviálního úkolu, mohou napomoci v terapii paměťového deficitu. V navazující práci se proto kromě pilotní klinické studie zaměříme i na rozdíl ve výkonu zdravých dobrovolníků při předem (během instrukce) stanovené strategii řešení úlohy. Tato možnost je nesmírně významná zejména z důvodu, že iniciace i exekuce paměťových strategií představuje jeden z možných základů kognitivních obtíží u pacientů se schizofrenií a návrh možných strategií tak může být i prostředkem tréninku. V současnosti je rovněž naplánována studie zkoumající rozdíl ve výkonu mezi pacienty se schizofrenií a srovnávací skupinou. Dále se hodláme zaměřit i na rozšíření prostoru supermarketu na oblast obchodního domu a zkoumat tak vliv prostorově komplexnějšího prostředí a obohacení nákupního seznamu o další předměty kromě potravin. Právě tyto změny mohou hrát klíčovou roli ve zmírnění rozdílného výkonu mužů a žen (zařazení dalších objektů snižuje efektivitu strategií zaměřených na jídlo, naopak komplexnější prostor poskytne lepší využití pro strategie prostorové).

#### 5. ZÁVĚR

Naše nálezy jsou pouze předběžné, avšak poukazují na možnou využitelnost úNVS v klinické praxi při remediaci deficitu v oblasti paměti a exekutivních funkcí. Přínos úNVS spočívá nejen v samotné povaze prováděného úkolu,

ale také v jednoduché nastavitelnosti několika parametrů (doby prezentace seznamu, délky čekání, množství/podoby předmětů na seznamu, časového limitu na splnění úkolu apod.) a množství analyzovatelných informací (2 typy chyb, trajektorie, čas plnění apod.). Díky tomu umožňuje úVNS vytvořit remediační techniku na základě specifických požadavků konkrétního pacienta či remediačního programu na náročnost a obsah informací k zapamatování. Přesto, že úNVS představuje slibnou remediační úlohu, nelze tyto nálezy v současné chvíli nikterak zobecňovat a je nutné metodu úNVS dále testovat na větším vzorku zdravých dobrovolníků i v klinické populaci.

## LITERATURA

- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. H. F., & Kahn, R. S. (1999). Memory Impairment in Schizophrenia: A Meta-Analysis [Online]. *The American Journal Of Psychiatry*, 156(9), 1358-1366.
- Danion, J. M., Huron, C., Vidailhet, P., & Berna, F. (2007). Functional Mechanisms of Episodic Memory Impairment in Schizophrenia [Online]. *The Canadian Journal Of Psychiatry*, 52(10), 693-701.
- Orellana, G., & Slachevsky, A. (2013). Executive Functioning in Schizophrenia. *Frontiers In Psychiatry*, 4, 35.
- Simons, J. S., & Spiers, H. J. (2003). Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory [Online]. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(8), 637-648.
- Preiss, M., Preiss, J., & Panamá, J. (1997). Test cesty. Trail Making Test. Příručka pro děti i dospělé (II). Brno: Psychodiagnostika.
- Preiss, M. (1999). Paměťový test učení. Brno: Psychodiagnostika.
- Unity [Online]. (2005). Retrieved March 31, 2017, from <https://unity3d.com/>
- Wechsler, D. (2011). WMS–IIIa - Wechslerova zkrácená paměťová škála (1st ed.). Praha: Hogrefe - Testcentrum.

## AFILIACE

Tato studie je výsledkem badatelské činnosti podporované projektem číslo LO1611 za finanční podpory MŠMT v rámci programu NPU I a prostředků Norského finančního mechanismu na období 2009-2014 a Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy v rámci projektové smlouvy č. MSMT-28477/2014, projekt č. 7F14236



## Development of a virtual supermarket shopping task for cognitive remediation of memory and executive functions in schizophrenia

Adéla Plechata<sup>1,2</sup>, Iveta Fajnerová<sup>1</sup>, Lukáš Hejtmánek<sup>1</sup>,  
Václav Sahula<sup>1</sup>

<sup>1</sup>RP3 Applied Neurosciences and Brain Imaging,  
National Institute of Mental Health (NIMH),  
Topolová 748, 250 67 Klecany, Czech Republic

<sup>2</sup>Department of Psychology – Faculty of Arts,  
Charles University,  
Jan Palach Square 2, 116 38 Prague 1, Czech Republic  
Corresponding authors: [adela.plechata@nudz.cz](mailto:adela.plechata@nudz.cz);  
[iveta.fajnerova@nudz.cz](mailto:iveta.fajnerova@nudz.cz)

**Abstract**— Impairment of executive and memory functions was repeatedly observed in various neuropsychiatric disorders, such as schizophrenia. As the pharmacological treatment does not influence the deficit sufficiently, the significance of cognitive remediation increases in importance. The presented study introduces the virtual Supermarket Shopping Task (vSST), a novel method aimed at memory and executive functions, designed in ecologically valid environment. The results of the first pilot study showed significant difference in the performance between the males and females. In the second pilot, the difference between males and females was eliminated subsequently to adding other items besides groceries to the shopping list. The debriefing of participants pointed out the importance of elected encoding strategy. Considering adjustable parameters that allow us to increase the task difficulty and complexity, vSST represents potentially well-adjustable remediation method.

**Keywords**— virtual reality, remediation, cognitive deficit, memory, strategies

### I. INTRODUCTION

Cognitive impairment is associated with various neuropsychiatric disorder, such as depression, obsessive-compulsive disorder or Alzheimer disease. Especially well-documented is the deficit of memory functions in schizophrenia (SZ) patients. The impairment of declarative memory in SZ is associated with well-defined deficit in semantic and episodic memory, typically assessed with recall and recognition of list of words [1]. Memory impairment seems to be concentrated around the disruption of conscious recollection and it apparently results from the failure in strategic processes [2]. Thus, the deficit seems to be connected to disturbed executive functions (EFs) [3] requiring engagement of prefrontal cortex (PFC), an area showing differential activation and connectivity in SZ [4]. As deficits in memory and executive functioning impact directly patients daily functioning, it is important to focus on developing suitable remediation methods.

Virtual shopping tasks have been already presented [5] and tested as potentially effective remediation [6] and diagnostic methods focused on executive [8] and memory functions [8].

### II. METHOD

#### A. Participants

Eleven subjects without any neurological or psychiatric diagnosis (5 males, 6 females) were recruited for the first pilot study. The average age in the group was 25.73 ranging from 23 to 31 years (male 27.4±3.2, female 24.3±1.5). Six of the participants had education level 4 (university) and five participants had education level 3 (high school). The sample for the second pilot was formed from fifteen subjects (7 males, 8 females) with the average age 24.93 ranging from 18 to 32 years.

#### B. Cognitive assessment

Prior to completing vSST the participants were evaluated with a short battery of standard cognitive tests (Rey Auditory Verbal Learning Task, Logical memory (WMS-III), PEBL Continuous performance test, Trail Making Test) in order to compare vSST with standard psychological measures.

#### C. The virtual Supermarket Shopping Task (vSST)

The virtual Supermarket Shopping Task was specifically designed for remediation of EFs and memory deficit in ecologically valid environment using Unity game engine software (<https://unity3d.com>). Prior to the beginning of the task, short Exploration phase was presented when the subject had 2 (or 3 minutes in the Pilot 2) minutes to familiarize with the controlling system and to get used to the virtual environment (VE). Thereafter, the participant was instructed to read and remember the shopping list, wait for 3 minutes and then intent to pick up the objects from the list in the supermarket in random order. The task was conducted in five consecutive trials with increasing difficulty level (with 3, 5, 7, 9 and 11 items presented as encoding material). Two sets of lists were created to eliminate the effect of irregularities and the lists were pseudorandomly applied in the two pilot studies. Each of the trials was divided in two main phases: Acquisition phase and Recall phase (see Fig.1). During the Acquisition phase the encoding material (grocery or ordinary supermarket items) was presented to the subject for the certain amount of

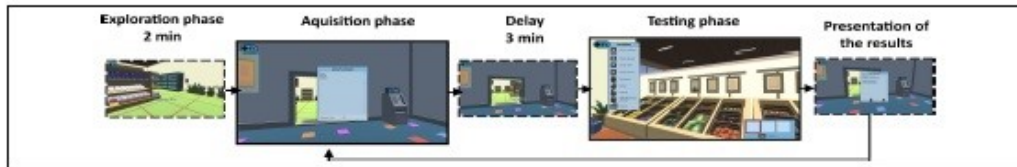


Fig. 1. Diagram capturing the sequence of individual phases of the vSST.

time in form of a shopping list. After specific delay interval (3 minutes), during which subject could not move in the VE and the list was not presented anymore, the Testing phase followed. Within the Testing phase the subject was supposed to find and pick up the learned objects from the list in the environment of virtual supermarket. The errors measured in individual trials could be composed from two types of mistakes - 1.) Intrusion error - picking up a wrong object and 2.) Omission error - missing some of the objects from the list.

#### D. Results

##### 1) Cognitive assessment

No significant differences were found between males and females in performance measured using psychological tests ( $p > 0.05$ ).

##### 2) vSST

The analysis confirmed increasing number of errors, walked distance and trial time connected with increasing level difficulty (number of objects 3, 5, 7 and 11) ( $p < 0.001$ ). The repeated measures ANOVA also revealed that the males performed significantly worse than females ( $p < 0.05$ ) - see Fig.2.A. Additionally, an interaction effect 'trial\*sex' was observed ( $p < 0.05$ ), the Newman-Keuls post hoc test revealed that the sex specific differences are present only in higher difficulty levels (for 9 objects  $p < 0.01$ , nonsignificant trend for 11 objects  $p = 0.052$ ). Importantly, the task performance did not differ between the two versions of the shopping lists. In the second pilot (when other items besides groceries were used), the difference between males and females was substantially weakened or fully eliminated - see Fig.2.B.

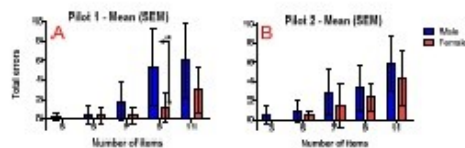


Fig. 2. Results of vSST for males and females in the Pilot 1 (A) and Pilot 2 (B).

##### 3) Cognitive assessment and vSST

Significant ( $p < 0.05$ ) negative correlation was found between number of errors in vSST with 11 objects and AVLT measures: AVLT total score trials I-V ( $r = -0.82$ ), 30 min delayed performance ( $r = -0.67$ ), and AVLT recognition ( $r = -0.67$ ).

### III. CONCLUSION

These findings support the idea of utilization vSST as remediation tool in patients with neuropsychiatric disorders, especially with SZ. It is in accordance with the previous studies using virtual shopping task [7]. A short debriefing with the

participants pointed out importance of encoding strategy as relevant predictor of their successful performance in the vSST. The observed effect of participants' sex seems to be influenced by the selection of strategy used to solve the task. While the females tended to cluster the list as a recipe or a menu of meal courses, males focused on spatial characteristics (e.g. location in the supermarket). Correspondingly, this was confirmed by the second pilot (where other items besides groceries were added to the list) where the performance between males and females was balanced. This might have practical impact for the remediation, as the disruption of self-initiation and execution of strategy apparently play important role in the cognitive deficits in SZ patients [4]. Additionally, besides adjustable difficulty level through increasing number of objects, the customizing of several parameters of the vSST (encoding material, length of encoding and delay period, etc.) enables to compile well-tailored remediation technique. Furthermore, combination of trajectory analysis and debriefing with participants permits to investigate planning, categorization, spatial abilities or encoding strategies. Currently, a study aimed at testing vSST on a group of patients with SZ and on a matched-sample comparison group of healthy volunteers is scheduled.

#### ACKNOWLEDGMENT

This study was supported by the projects Nr. LO1611 with a financial support from the MEYS under the NPU I program, and the Ministry of Education, Youth and Sports under Project Contract no. MSMT-28477/2014, project 7F14236.

#### REFERENCES

- [1] Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. H. F., & Kahn, R. S. (1999). Memory Impairment in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *The American Journal Of Psychiatry*, 156(9), 1358-1366.
- [2] Danion, J. M., Huron, C., Vidailhet, P., & Berna, F. (2007). Functional Mechanisms of Episodic Memory Impairment in Schizophrenia [Online]. *The Canadian Journal Of Psychiatry*, 52(10), 693-701.
- [3] Orellana, G., & Slachevsky, A. (2013). Executive Functioning in Schizophrenia. *Frontiers In Psychiatry*, 4, 35.
- [4] Simons, J. S., & Spiers, H. J. (2003). Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(8), 637-648.
- [5] Sangani, S., Weiss, P. L., Levin, M. F., & Fung, J. (2012). Development of a complex ecological virtual environment. In *Proc. 9th Intl Conf. Disability, Virtual Reality & Associated Technologies* (pp. 261-268). Laval, France: ICDVRAT.
- [6] Josman, N., Schenirderman, A. E., Klinger, E., & Shevil, E. (2009). Using virtual reality to evaluate executive functioning among persons with schizophrenia: A validity study. *Schizophrenia Research*, 115(2-3), 270-277.
- [7] Rand, D., Weiss, P. L., & Katz, N. (2009). Training Multitasking in a Virtual Supermarket: A Novel Intervention After Stroke. *American Journal Of Occupational Therapy*, 63, 535-542.
- [8] Kinsella, G. J., Ong, B., & Tucker, J. Traumatic Brain Injury and Prospective Memory in a Virtual Shopping Trip Task: Does It Matter Who Generates the Prospective Memory Target?.

## 9.5. Příloha č.3 – Informovaný souhlas pro účastníky studie – Experimentální skupina

### INFORMOVANÝ SOUHLAS PRO ÚČASTNÍKY STUDIE – Experimentální skupina

Informace o probíhající studii



*Název studie: Vývoj úloh ve virtuální realitě určených k remediaci deficitu paměťových a exekutivních funkcí u pacientů s neuropsychiatrickým onemocněním*

**Výzkumný tým:** Národní ústav duševního zdraví (NÚDZ) : Mgr. et Mgr. Iveta Fajnerová, Ph.D.

Bc. Adéla Plechatá

PhDr. Mabel Rodriguez, Ph.D.

Bc. Ivana Oravcová

Mgr. Lukáš Hejtmánek

Bc. Václav Sahula

Mgr. Jiří Motýl

Mgr. Kateřina Sedláková

Bc. Petra Šustová

*Před tím, než se rozhodnete, zda se zúčastníte následujícího výzkumu, přečtěte si prosím následující informace.*

Proč studii děláme?

Deficit v oblasti kognitivních (poznávacích) funkcí (jako např. pozornost a paměť) byl popsán u mnoha neuropsychiatrických onemocnění, jako jsou afektivní poruchy, obsedantně-kompulzivní porucha, Alzheimerova nemoc nebo schizofrenie. Jako zvláště výrazné se zdá poškození tzv. deklarativní paměti u pacientů se schizofrenií. Deklarativní paměť nám umožňuje pamatovat si jak faktické údaje o světě, tak to, co jsme sami prožili. Ukazuje se, že tento deficit úzce souvisí se schopností využívat paměťové strategie, a tudíž i s exekutivními funkcemi. Vzhledem k tomu, že obtíže s paměťovými a exekutivními funkcemi přímo ovlivňují každodenní život pacientů, je nutné hledat způsoby, jak s ním pracovat. Cílem této studie je otestovat funkčnost a využitelnost dvou úloh vytvořených ve virtuální realitě, které by v budoucnu měly posloužit v rámci remediace paměťových a exekutivních funkcí u pacientů s neuropsychiatrickými poruchami.

### **Jak bude studie probíhat?**

Testování bude započato krátkým psychologickým vyšetřením, kde budete řešit sadu testů zaměřených na kognitivní funkce (zejména paměť a pozornost). Po ukončení psychologických testů bude následovat druhá část experimentu, kdy Vám bude vysvětlen princip první virtuální úlohy a budete si moci vyzkoušet pohyb ve virtuálním prostředí i úlohu samotnou. První úloha bude probíhat v prostředí virtuálního supermarketu, v rámci úlohy budete mít za úkol zapamatovat si předměty z nákupního seznamu a poté je sesbírat. První úloha bude mít 5 úrovní se zvyšující se obtížností. Následovně Vám bude vysvětlena druhá úloha a rovněž Vám bude umožněno podstoupit krátký zácvik před jejím započatím. V rámci druhé úlohy budete mít za úkol sesbírat určité předměty v prostředí virtuálního rodinného domu a zapamatovat si, odkud jste jaký předmět vzali a v jakém prostředí. Tato znalost bude v druhé části úlohy testována. Druhá úloha se skládá ze 4 úrovní se vzrůstající obtížností. V poslední části testování budete dotazováni na konkrétní příznaky Vašeho onemocnění. Celková doba trvání testování nepřekročí 2 a půl hodiny.

V případě Vašeho zájmu, můžete být zařazen/a do nemediálního programu, ve kterém místo jednorázového vyšetření opakovaně absolvujete obě výše popsané virtuální úlohy v minimálně 6 samostatných sezeních. V prvním sezení Vám bude vysvětleno, jak ovládat svůj pohyb ve virtuálním prostředí a také princip obou úkolů. V následujících sezeních absolvujete tyto úkoly v několika variantách. V průběhu tréninku se bude náročnost obou úkolů postupně zvyšovat (např. se bude zvyšovat počet objektů k zapamatování). Náročnost bude přizpůsobena Vašemu výkonu v předešlém sezení.

### **Bezpečnost, důvěrnost údajů a Vaše práva**

V případě, že se studie účastníte, budou veškeré Vámi poskytnuté údaje považovány za důvěrné. Data získaná během studie (také výsledky psychologického vyšetření) budou užitá výhradně pro výzkumné účely. V celé studii budete vystupovat pouze pod kódem a jeho spojení s Vaší osobou budou znát pouze jmenovaní členové výzkumného týmu (viz výše). Pokud budete mít zájem se dozvědět o Vašich výsledcích, rádi Vám je sdělíme. Budou-li výsledky studie publikovány v odborném tisku, bude tak učiněno způsobem, aby nebylo možné určit žádné informace o konkrétním účastníku studie.

### **Pokud se chcete studie zúčastnit**

Do studie **nemůžete** být zařazen/a, pokud trpíte (nebo jste v minulosti prodělal/a) závažným neurologickým či závažné somatickým onemocněním, prodělal/a jste vážnější úraz hlavy nebo operaci mozku. Do studie také nemůžete být zařazen/a pokud trpíte psychiatrickým onemocněním jiným než poruchou schizofrenního spektra.

### **Dobrovolná účast ve studii a podmínky k odstoupení**

Vaše účast v této studii je zcela dobrovolná. Můžete odmítnout účast nebo můžete účast kdykoliv přerušit bez udání důvodu.

INFORMOVANÝ
-------------

Podpisem tohoto informovaného souhlasu stvrzujete, že během Vaší účasti ve studii budete spolupracovat dle pokynů výzkumníků studie. Potvrzujete, že Vám byly členem výzkumného týmu vysvětleny všechny výrazy, kterým jste nerozuměl/a.

Kdykoli během studie můžete klást otázky členům výzkumného týmu.

Já, \_\_\_\_\_ jsem si přečetl/a výše uvedené informace, těmto informacím rozumím a dobrovolně souhlasím se svou účastí ve studii. Zároveň převezmu podepsaný stejnopis tohoto formuláře.

Datum podpisu: .....Podpis dobrovolníka: .....

Podpis výzkumníka:.....

## 9.6. Příloha č.4 Informovaný souhlas pro účastníky studie – Srovnávací skupina

### INFORMOVANÝ SOUHLAS PRO ÚČASTNÍKY STUDIE – Srovnávací skupina

Informace o probíhající studii



*Název studie: Vývoj úloh ve virtuální realitě určených k remediaci deficitu paměťových a exekutivních funkcí u pacientů s neuropsychiatrickým onemocněním*

**Výzkumný tým:** Národní ústav duševního zdraví (NÚDZ) : Mgr. et Mgr. Iveta Fajnerová, Ph.D.

Bc. Adéla Plechatá

PhDr. Mabel Rodriguez, Ph.D.

Bc. Ivana Oravcová

Mgr. Lukáš Hejtmánek

Bc. Václav Sahula

Mgr. Jiří Motýl

Mgr. Kateřina Sedláková

Bc. Petra Šustová

*Před tím, než se rozhodnete, zda se zúčastníte následujícího výzkumu, přečtěte si prosím následující informace.*

## **Proč studii děláme?**

Deficit v oblasti kognitivních (poznávacích) funkcí (jako např. pozornost a paměť) byl popsán u mnoha neuropsychiatrických onemocnění, jako jsou afektivní poruchy, obsedantně-kompulzivní porucha, Alzheimerova nemoc nebo schizofrenie. Jako zvláště výrazné se zdá poškození tzv. deklarativní paměti u pacientů se schizofrenií. Deklarativní paměť nám umožňuje pamatovat si jak faktické údaje o světě, tak to, co jsme sami prožili. Ukazuje se, že tento deficit úzce souvisí se schopností využívat paměťové strategie, a tudíž i s exekutivními funkcemi. Vzhledem k tomu, že obtíže s paměťovými a exekutivními funkcemi přímo ovlivňují každodenní život pacientů, je nutné hledat způsoby, jak s ním pracovat. Cílem této studie je otestovat funkčnost a využitelnost dvou úloh vytvořených ve virtuální realitě, které by v budoucnu měly posloužit v rámci remediace paměťových a exekutivních funkcí u pacientů s neuropsychiatrickými poruchami.

## **Jak bude studie probíhat?**

Testování bude započato krátkým psychologickým vyšetřením, kde budete řešit sadu testů zaměřených na kognitivní funkce (zejména paměť a pozornost). Po ukončení psychologických testů bude následovat druhá část experimentu, kdy Vám bude vysvětlen princip první virtuální úlohy a budete si moci vyzkoušet pohyb ve virtuálním prostředí i úlohu samotnou. První úloha bude probíhat v prostředí virtuálního supermarketu, v rámci úlohy budete mít za úkol zapamatovat si předměty z nákupního seznamu a poté je sesbírat. První úloha bude mít 5 úrovní se zvyšující se obtížností. Následovně Vám bude vysvětlena druhá úloha a rovněž Vám bude umožněno podstoupit krátký zácvik před jejím započatím. V rámci druhé úlohy budete mít za úkol sesbírat určité předměty v prostředí virtuálního rodinného domu a zapamatovat si, odkud jste jaký předmět vzali a v jakém prostředí. Tato znalost bude v druhé části úlohy testována. Druhá úloha se skládá ze 4 úrovní se vzrůstající obtížností. Celkové trvání testování nepřekročí 2 hodiny.

V případě Vašeho zájmu, můžete být zařazen/a do nemediálního programu, ve kterém místo jednorázového vyšetření opakovaně absolvujete obě výše popsané virtuální úlohy v minimálně 6 samostatných sezeních. V prvním sezení Vám bude vysvětleno, jak ovládat svůj pohyb ve virtuálním prostředí a také princip obou úkolů. V následujících sezeních absolvujete tyto úkoly v několika variantách. V průběhu tréninku se bude náročnost obou úkolů postupně zvyšovat (např. se bude zvyšovat počet objektů k zapamatování). Náročnost bude přizpůsobena Vašemu výkonu v předešlém sezení.

## **Bezpečnost, důvěrnost údajů a Vaše práva**

V případě, že se studie účastníte, budou veškeré Vámi poskytnuté údaje považovány za důvěrné. Data získaná během studie (také výsledky psychologického vyšetření) budou užita výhradně pro výzkumné účely. V celé studii budete vystupovat pouze pod kódem a jeho spojení s Vaší osobou budou znát pouze jmenovaní členové výzkumného týmu (viz výše). Pokud budete mít zájem se dozvědět o Vašich výsledcích, rádi Vám je sdělíme. Budou-li výsledky studie publikovány v odborném tisku, bude tak učiněno způsobem, aby nebylo možné určit žádné informace o konkrétním účastníku studie.

### **Pokud se chcete studie zúčastnit**

Do studie **nemůžete** být zařazen/a, pokud trpíte (nebo jste v minulosti prodělal/a) psychiatrickým onemocněním, máte závažné neurologické či somatické onemocnění, prodělal/a jste vážnější úraz hlavy nebo operaci mozku, nebo pokud berete některé typy léků.

### **Dobrovolná účast ve studii a podmínky k odstoupení**

Vaše účast v této studii je zcela dobrovolná. Můžete odmítnout účast nebo můžete účast kdykoliv přerušit bez udání důvodu.

INFORMOVANÝ
-------------

Podpisem tohoto informovaného souhlasu stvrzujete, že během Vaší účasti ve studii budete spolupracovat dle pokynů výzkumníků studie. Potvrzujete, že Vám byly členem výzkumného týmu vysvětleny všechny výrazy, kterým jste nerozuměl/a.

Kdykoli během studie můžete klást otázky členům výzkumného týmu.

Já, \_\_\_\_\_ jsem si přečetl/a výše uvedené informace, těmto informacím rozumím a dobrovolně souhlasím se svou účastí ve studii. Zároveň převezmu podepsaný stejnopis tohoto formuláře.

Datum podpisu: .....Podpis dobrovolníka: .....

Podpis výzkumníka:.....