

UNIVERZITA KARLOVA

Filozofická fakulta

Katedra psychologie



# DIPLOMOVÁ PRÁCE

Bc. Michaela Hohinová

**Nefarmakologické metody kognitivní remediacce u pacientů se  
schizofrenním onemocněním - transkraniální stimulace  
stejnoseměrným proudem (tDCS) a kognitivní trénink**

*Non-pharmacological methods of cognitive remediation in schizophrenia  
patients - transcranial direct current stimulation (tDCS) and cognitive  
training*

Praha, 04.12.2020

**Vedoucí práce:** PhDr. Markéta Niederlová, Ph.D.

## **Poděkování**

Na tomto místě bych ráda poděkovala své vedoucí PhDr. Markétě Niederlové, Ph.D., která mi během práce poskytovala podporu a zpětnou vazbu. Děkuji jí za okamžité zodpovídání mých dotazů, konzultace a také za poskytnutí tvůrčí svobody. Vážím si i jejího dlouholetého působení na FF UK v oblasti klinické psychologie a psychodiagnostiky.

Dále bych chtěla poděkovat MUDr. Monice Klírové, Ph.D., která mi umožnila se tématu práce věnovat a uvedla mě do výzkumného týmu v NÚDZ. Velice jí děkuji za její vstřícné zodpovídání mých dotazů, rady a konzultace. Dík patří také Mgr. Veronice Voráčkové za její ochotu při zaškolování do jednotlivých metod. Za poskytnutí dat a realizaci výzkumu děkuji také celému týmu Pharmabrain a pracovníkům oddělení neurostimulace.

Poděkovat bych chtěla PhDr. Luďkovi Stehlíkovi, Ph.D., za odbornou konzultaci ke zpracování dat v empirické části. Za konzultaci děkuji také Bc. Kláře Kožnarové, která mě uvedla do problematiky kvalitativního výzkumu.

V neposlední řadě patří dík mé rodině, přátelům a všem, kteří mě během studia podporovali.

*V této práci prezentovaná a použitá data jsou majetkem Národního ústavu duševního zdraví v Klecanech a byly sbírány za podpory grantu: PharmaBrain, reg. č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16\_025/0007444*

## **Prohlášení**

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

*V Praze dne 04.12.2020*

.....

*Michaela Hohinová*

## **Abstrakt**

Diplomová práce se zabývá problematikou neurokognitivních změn u schizofrenie a možností nefarmakologických intervencí. Shrnuje nejprve současné poznatky o schizofrenii, a to v souvislosti s interdisciplinárními přesahy umožňujícími orientaci v tématu. Popsány jsou také jednotlivé kognitivní poruchy, které bývají součástí nemoci. Hlavním těžištěm práce je informovat o možnostech kognitivní remediaci. Podrobněji se věnujeme kognitivnímu tréninku a transkraniální stimulaci stejnosměrným proudem. Zejména využití stimulačních metod nebylo v české literatuře dosud popsáno. Práce by tak měla přispět ke zmapování této problematiky. Na teoretickou část navazuje empirická, která představí výsledky naší pilotní studie. Ve studii mapujeme pomocí kvantitativně-kvalitativní metodologie objektivní a subjektivní změny v kognitivních funkcích před a po aplikaci stimulace kombinované kognitivním tréninkem u pacientů se schizofrenním onemocněním. Do studie bylo zařazeno 9 pacientů, kteří splnili vstupní kritéria. Z výsledků v kvantitativní části jsme nezjistili signifikantní změny po aplikaci aktivní stimulace tDCS v kombinaci s kognitivním tréninkem. Kvalitativní část studie popsala subjektivně vnímané změny a zlepšení v kognitivních funkcích referované pacienty a ověřila bezpečnost stimulace tDCS. Z výsledků naší studie tak vyplynula řada doporučení pro navazující výzkum, který by měl vliv stimulace tDCS na kognitivní funkce u pacientů se schizofrenním onemocněním dále prověřit.

## **Klíčová slova**

schizofrenie, neurokognice, kognitivní trénink, transkraniální stimulace

## **Abstract**

The diploma thesis deals with the topic of neurocognitive changes in schizophrenia and the possibility of non-pharmacological interventions. It first summarizes current knowledge about schizophrenia, in connection with interdisciplinary overlaps enabling orientation in the topic. The thesis describes the individual cognitive disorders that are part of the disease. The main focus of the work is to inform about the possibilities of cognitive remediation. We focus on cognitive training and transcranial direct current stimulation in more detail. In particular, the use of stimulation methods has not yet been described in Czech literature. The work should thus contribute to the mapping of this issue. The theoretical part is followed by an empirical presentation of the results of our pilot study. In the study, we use a quantitative-qualitative methodology to map objective and subjective changes in cognitive functions before and after the application of stimulation and cognitive training in patients with schizophrenia. We included 9 patients who met the entry criteria. The results of the quantitative part did not reveal significant changes after the application of active tDCS stimulation in combination with cognitive training. The qualitative part of the study described subjectively perceived changes and improvements in the cognitive functions of the referred patients and verified the safety of tDCS stimulation. The results of our study resulted in several recommendations for follow-up research that should further investigate the effect of tDCS stimulation on cognitive function in patients with schizophrenia.

## **Keywords**

schizophrenia, neurocognition, cognitive training, transcranial stimulation

## Obsah

Abstrakt .....	4
Abstract.....	5
Seznam zkratek.....	10
Úvod .....	12
Literárně přehledová část.....	15
1. Schizofrenie v rámci psychotického spektra .....	16
1.1 Vymezení pojmů: psychotické symptomy, psychóza a schizofrenie .....	16
1.1. Epidemiologie.....	19
1.2. Etiopatogeneze a patofyziologie.....	19
1.3. Genetika .....	23
1.4. Diagnostické vymezení schizofrenie .....	24
1.5. Diferenciální diagnostika.....	28
1.6. Symptomatika .....	30
1.7. Terapie .....	33
1.8. Alternativní pohled na psychotické symptomy .....	38
1.9. Kazuistika .....	40
2. Neurokognitivní změny u schizofrenie .....	41
2.1. Aberantní salience u schizofrenie .....	41
2.2. Kognitivní poruchy u schizofrenie.....	43
2.1.1 Inteligence .....	44
2.1.2. Exekutivní funkce.....	44
2.1.2. Pozornost .....	46
2.1.3. Pracovní paměť.....	47
2.2. Vznik kognitivního deficitu.....	48
2.3. Vývoj kognitivního deficitu.....	49
2.4. Subjektivní vnímání kognitivních poruch pacienty se schizofrenií .....	50

2.5. Neuroanatomické koreláty kognitivního deficitu .....	51
3. Kognitivní remediace u schizofrenie .....	54
3.1. Vymezení pojmů: kognitivní trénink, remediace a rehabilitace .....	54
3.2. Rozdělení přístupů ke kognitivní remediaci .....	54
3.3. Podmínky a faktory vstupující do kognitivního tréninku .....	56
3.4. Klasické kognitivní tréninky .....	57
3.5. Počítačové kognitivní tréninky .....	57
3.6. Kombinované a komplexní kognitivní tréninky .....	59
3.7. Efektivita kognitivního tréninku u pacientů se schizofrenií .....	60
4. Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) .....	61
4.1. Přehled neurostimulačních metod .....	61
4.1.1. Transkraniální stimulace střídavým proudem (tACS) .....	63
4.1.2. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) .....	63
4.2. Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) .....	64
4.2.1. Princip tDCS .....	65
4.2.2. Přístroj tDCS .....	66
4.2.3. Místa aplikace tDCS .....	67
4.2.4. Mechanismy účinku tDCS .....	68
4.2.5. Bezpečnost tDCS a vedlejší účinky .....	70
4.3. Přehled využití tDCS u neuropsychiatrických onemocnění .....	71
4.4. Využití tDCS v terapii symptomů u schizofrenie .....	72
4.4.1. Aplikace tDCS v léčbě audiovizuálních halucinací .....	74
4.4.2. Aplikace tDCS ke zmírnění negativních příznaků .....	75
4.4.3. Aplikace tDCS k ovlivnění kognitivních funkcí .....	76
Empirická část .....	80
1. Cíle výzkumu, výzkumné otázky a hypotézy .....	81
1.1. Výzkumné hypotézy pro kvantitativní část .....	82

1.2 Výzkumné otázky pro kvalitativní část .....	82
2. Metodologie výzkumu .....	83
2.1. Metody .....	84
2.1.1. Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) .....	84
2.1.2. Počítačový kognitivní trénink RehaCOM .....	85
2.1.3. Opakovatelná baterie pro hodnocení neuropsychologického stavu (RBANS) . .....	89
2.1.4. Polostrukturovaný rozhovor .....	92
2.2. Harmonogram a výzkumný design .....	95
2.3. Proměnné ve výzkumu.....	96
2.4. Metody analýzy a zpracování dat .....	97
2.4.1. Kvantitativní zpracování dat.....	97
2.4.2. Kvalitativní zpracování dat.....	97
2.5. Etika výzkumu .....	98
3. Výzkumný soubor .....	99
3.1. Popis vzorku .....	101
3.1.1. Vzorek v kvantitativní části .....	102
3.1.2. Vzorek v kvalitativní části .....	102
4. Výsledky .....	103
4.1. Kvantitativní část: výsledky .....	103
4.2. Kvalitativní část: výsledky .....	110
5. Diskuse .....	114
Závěr.....	120
Seznam použité literatury .....	121
Seznam grafů .....	143
Seznam obrázků.....	144
Seznam tabulek.....	145



Seznam příloh .....	146
Příloha 1: Kazuistika .....	147
Příloha 2: Tabulka kódování rozhovorů .....	153
Příloha 3: Ukázka z vybraných částí rozhovorů s pacienty .....	155

## Seznam zkratek

5-HT	5-hydroxytryptamin receptor
ADHD	porucha pozornosti s hyperaktivitou
AHRS	škála <i>Auditory Hallucinations Rating Scale</i>
ANOVA	analýza rozptylu (z angl. <i>analysis of variance</i> )
BSABS	škála <i>Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms</i>
CAT	kognitivní trénink <i>Cognitive Adaptation Training</i>
CBD	<i>cannabidiol</i>
CET	kognitivní trénink <i>Cognitive Enhancement Therapy</i>
COMT	gen <i>catechol-O-methyl transferase</i>
DBS	hloubková mozková stimulace (z angl. <i>deep brain stimulation</i> )
df	stupně volnosti (z angl. <i>degrees of freedom</i> )
DLPFC	dorzolaterální prefrontální kortex
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DSM	Diagnostický a statistický manuál mentálních poruch
EEG	elektroencefalografie
ERP	<i>event-related potentials</i>
FCQ	dotazník <i>Frankfurt Complaint Questionnaire</i>
fMRI	funkční magnetická resonance
GABA	kyselina gama-aminomáselná
GWAS	celogenomové asociační studie (z angl. <i>genome-wide associations studies</i> )
IMAO	inhibitor monoaminoxidázy
IQ	inteligenční kvocient
ITAREPS	program <i>Information Technology Aided Relaps Prevention in Schizophrenia</i>
ITP	terapie <i>Integrated Psychological Therapy for Schizophrenia</i>
KBT	kognitivně-behaviorální psychoterapie
LSD	diethylamid kyseliny lysergové
MCBB	baterie <i>MATRICS Consensus Cognitive Battery</i>
MCS	stimulace mozkové motorické kůry (z angl. <i>motor cortex stimulation</i> )
MKN	Mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů
NEAR	program <i>The Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation</i>
NMDA	receptor N-methyl-D-aspartát

NRG1	
PANS	škála <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
PET	pozitronová emisní tomografie
PNS	periferní nervová stimulace
PREDUKA	PREventivně EDUKAční program proti relapsu psychózy
PRELAPSE	psychoedukační program PRELAPSE
RBANS	baterie <i>Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status</i>
rTMS	repetitivní transkraniální magnetická stimulace
SANS	škála <i>Scale for the Assessment of Negative Symptoms</i>
SCS	stimulace kořenů míšních (z angl. <i>spinal cord stimulation</i> )
SD	směrodatná odchylka (z angl. <i>standard deviation</i> )
SSTICS	škála <i>Subjective Scale to Investigate Cognition in Schizophrenia</i>
tACS	transkraniální stimulace střídavým proudem
tDCS	transkraniální stimulace stejnosměrným proudem
THC	<i>tetrahydrocannabinol</i>
WAIS	škála <i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>
WCST	test <i>Wisconsin Card Sorting Test</i>

## Úvod

Schizofrenie je stále záhadným onemocněním. Výskyt halucinací, bludů a změn ve vnímání okolní reality, které zpravidla vyřazují pacienty z běžného života, činí toto onemocnění velmi závažným. Schizofrenie je také uváděna jako nejčastější důvod hospitalizace v psychiatrických zařízeních. Vyskytuje se převážně u mladších dospělých mezi 15. a 35. rokem a až u třetiny z nich dochází k chronickému průběhu s postupným zhoršováním funkcí. Dle statistik postihuje 2-4 ze 100 000 osob a týká se tak celkem až 5 miliónů Evropanů (Docx et al., 2012; Svoboda et al., 2015). Onemocnění bylo přítomno v lidské populaci patrně již od dávnověku, s postupem času se však mění léčebné přístupy a možnosti návratu pacientů do běžného života. V dnešní době je k dispozici jak psychofarmakologická, tak psychotherapeutická péče. Nadto se rozvíjí řada programů, které jsou zaměřeny na ovlivnění konkrétních symptomů onemocnění. Například kognitivní poruchy jsou zmírňovány pomocí kognitivního tréninku a nově se zkouší využít i potenciálu neurostimulačních metod. Mimo to je stále větší příklon k personalizované a individuální medicíně, která je schopna diagnostikou nastavit léčebné přístupy přímo na míru konkrétnímu jedinci. Z těchto důvodů se také zdůrazňuje stále více i nutnost poznání patofyziologických mechanismů onemocnění, které rozkrývají i léčebnou strategii. Význam personalizovaného přístupu dokládá i například nejnovější neuroanatomické odlišení hyperdopaminergního typu reagujícího na léčbu antipsychotiky, a hypodopaminergního typu naopak na antipsychotika nereagujícího (Chand et al., 2020). Farmakologický výzkum se také soustředí na potenciální ovlivnění glutamátergního systému, který je zřejmě zodpovědný za postsynaptický hyperdopaminergní stav ve ventrálním striatu (incl. accumbens) spojený s pozitivní symptomatikou onemocnění (Kapur, 2003; Roiser et al., 2013). Určitý průlom v 90. letech znamenala také revize klasické dopaminové hypotézy a vysvětlení negativních symptomů sníženou syntézou dopaminu v oblasti mezokortikální. Na tomto poznatku staví také atypická antipsychotika, která nabízí mnohem sofistikovanější léčebné přístupy a směřují kromě ovlivnění pozitivních symptomů i na negativní symptomatiku (Howes & Kapur, 2009). Často diskutovanou je také skupina se zvýšeným rizikem v rámci psychotického spektra (tzv. ultra-high risk). A to zejména vzhledem k porozumění neurobiologickým odlišnostem mezi těmi z této skupiny, kteří psychózu rozvinou (cca 15,8 %) a těmi, kteří mají k onemocnění tzv. resilienci (Polari et al., 2018).

Pozadu nezůstávají ani nefarmakologické přístupy, mezi které patří i kognitivní trénink a stimulační metody. Dnes jsou již popsány psychologicko-biologické souvislosti vzniku kognitivních změn u schizofrenie. Jedním z konceptů, který pomohl k vysvětlení vzniku formovaných bludů a změn v učení se z chyb u pacientů se schizofrenií, je aberantní salience. V teoretické části se budeme tomuto fenoménu také věnovat, abychom mohli dát základ pro porozumění neurokognitivním změnám, které při nemoci probíhají. Kognitivní poruchy jsou limitující zejména pro návrat pacientů do běžného života a zvládnání pracovních a sociálních aktivit. Z toho důvodu se hledají možnosti, jak kognitivní funkce ovlivňovat. Kognitivní trénink je jednou z nich. Počítačový kognitivní trénink navíc nabízí řadu výhod oproti klasickým metodám typu tužka-papír. Nezatěžuje administrátora, přizpůsobuje obtížnost schopnostem pacienta a detailně zaznamenává postupný pokrok.

Další nefarmakologickou metodou se slibnými účinky je transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (*transcranial direct current stimulation*, tDCS). Využití tDCS v současnosti sice není schváleno jako léčebná metoda kognitivního deficitu u schizofrenie, existuje ale řada studií, které zjistili vliv tDCS na zmírnění kognitivních poruch (Hoy et al., 2015; Nienow et al., 2016; Orlov et al., 2017; Smith et al., 2015; Vercammen et al., 2011). Pro možné budoucí klinické využití je metoda nyní intenzivně studována. V českém písemnictví doposud nebyl věnován tDCS dostatečný prostor, i z toho důvodu bychom rádi v této práci o metodě referovali a v empirické části poskytli konkrétní zkušenosti s využitím tDCS u pacientů se schizofrenním onemocněním.

Předkládanou práci jsme standardně rozdělili na teoretickou a empirickou část. Teoretická část je rozdělena do čtyř hlavních kapitol, které si kladou za cíl poskytnout ucelený pohled na problematiku v rámci současných vědeckých poznatků a studia dostupné literatury. Postupujeme od obecného ke konkrétnímu. Nejprve se tedy věnujeme problematice onemocnění schizofrenie v širších souvislostech, následně se v další kapitole zaměříme na neurokognitivní změny provázející onemocnění. Zbylé dvě kapitoly jsou věnovány specifickým nefarmakologickým metodám, které jsou součástí výzkumného šetření v empirické části práce. Seznámíme se tedy s možnostmi kognitivní remediaci a se stimulačními metodami. Empirická část práce navazuje na teoretické poznatky a prezentuje kvantitativně-kvalitativní výzkum, jehož hlavním cílem bylo prověření objektivního a subjektivního vlivu stimulace tDCS kombinované s počítačovým kognitivním tréninkem na kognitivní funkce u pacientů se schizofrenním onemocněním. V kvantitativní části je použit k objektivnímu měření kognitivních změn test RBANS (*Repeatable Battery for the*

*Assessment of Neuropsychological Status*; RBANS verze A a B). V kvalitativní části jsme provedli explorační šetření pomocí polostrukturovaného rozhovoru. Obsahem práce jsou i přílohy a kompletní seznam použité literatury. V práci je citováno dle normy APA 7 (2020).

## **Oddíl I.**

# **Literárně přehledová část**

# 1. Schizofrenie v rámci psychotického spektra

V této kapitole se zaměříme především na onemocnění schizofrenie, které tvoří jednu z hlavních částí našeho zájmu. Dříve než popíšeme symptomy a diagnostiku, vymezíme samotný pojem schizofrenie v rámci psychotického spektra. Následně shrneme současné poznatky o onemocnění, včetně patofyziologie, možností léčby a informujeme i o alternativních pohledech na psychotické poruchy. Tuto kapitolu tak považujeme za základní pro další porozumění a orientaci v problematice.

## 1.1 Vymezení pojmů: psychotické symptomy, psychóza a schizofrenie

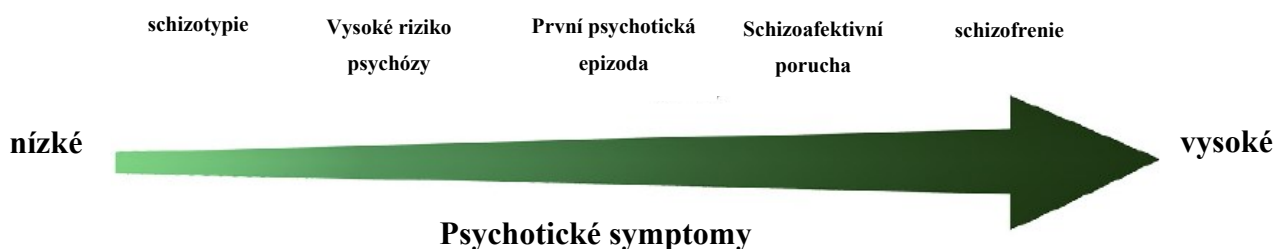
Problematické bývá časté splývání výše uvedených pojmů, které jsou však nosologicky odlišnými jednotkami. Při etymologickém vymezení zjistíme, že jejich historicky daná označení jsou výstižná dodnes. Slovo psychóza je složeno z řeckého označení pro duši „*psykhē*“ a latinské přípony pro abnormální stav „*-osis*“. Volně lze přeložit jako abnormální stav duše. Oproti tomu označení schizofrenie akcentuje myšlenkovou (kognitivní) podstatu nemoci a skládá se ze dvou původem řeckých slov „*skhizein*“ rozštěp a „*phrēn*“ mysl, tedy v překladu rozštěp mysli (Etymoonline, 2020).

V rámci klinického vymezení musíme nejprve porozumět, v čem se tyto pojmy významově odlišují. Psychotickými symptomy jsou dle DSM-5 označovány: iluze, halucinace, poruchy myšlení, psychomotorické poruchy (včetně katatonie) a negativní symptomy (Schrimpf et al., 2018). Jedná se o kontinuum<sup>1</sup>, které je však přítomno i v běžné neklinické populaci. V literatuře se uvádí zkušenost s psychotickými symptomy v průběhu života u 8-20 % populace (Koike et al., 2018). U řady psychiatrických poruch se hovoří o vysokém výskytu psychotických symptomů. Tyto poruchy pak spadají do diagnostické kategorie psychotických poruch, kam se mimo jiné řadí také schizotypní porucha, porucha s bludy, schizoafektivní porucha a v neposlední řadě také schizofrenie (dle DSM-5). Pro přehled uvádíme grafické znázornění psychotického kontinua na obrázku 1.

---

<sup>1</sup> Význam psychotického kontinua si lze představit v analogii se somatickými nemocemi, kdy například vyšší krevní tlak je úměrný vyššímu riziku kardiovaskulárních poruch. Konkrétně pak z neuropsychiatrických onemocnění je zajímavou analogií Huntingtonova nemoc, kdy se zvyšujícím se počtem opakovaných tripletových bází se zvyšuje i fenotypová penetrance onemocnění. Obdobně se dá říct, že vyšší výskyt psychotických symptomů souvisí také s vyšším rizikem pro vznik psychiatrických onemocnění.



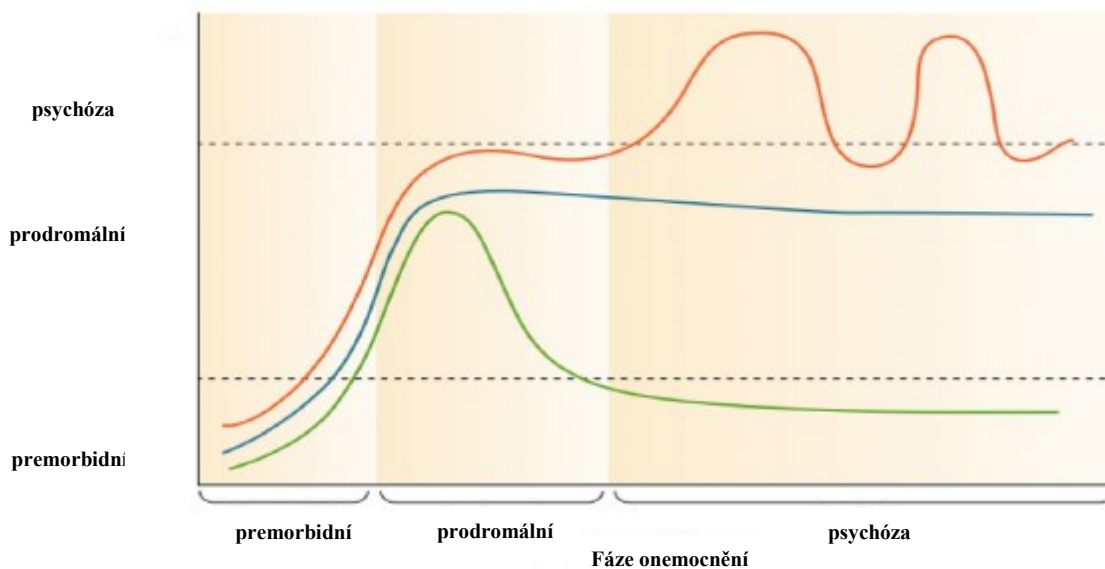


**Obrázek 1.** Psychotické kontinuum v souvislosti s klinickým vymezením

(přeloženo podle: Schmidt, 2020)

Schizofrenie spadá na psychotickém kontinuu do oblasti s nejvyšším výskytem psychotických symptomů. Na rozdíl od psychózy, která je typická výskytem floridních pozitivních symptomů, u schizofrenie se jedná o komplexní diagnostickou jednotku s charakteristickou pozitivní, negativní, afektivní a kognitivní symptomatikou. Svou symptomatikou a syndromologickou komplexností se odlišuje od ostatních psychotických onemocnění. Více se budeme věnovat samotné diagnostice a přesnému vymezení symptomů v dalších podkapitolách.

V současnosti se řada výzkumů věnujících se problematice psychotických poruch zaměřuje především na skupinu osob s vysokým rizikem rozvoje psychotického onemocnění (tzv. ultra-high risk). Tuto skupinu charakterizuje časté genetické zatížení a výskyt psychotických symptomů, které ještě nejsou četností a závažností zařaditelné do diagnostických kategorií pro psychiatrickou nemoc. Dle Polariho s kolektivem (2018) se psychotická epizoda vyvine přibližně u 15,8 % osob z rizikové skupiny. Ostatní mohou psychotické symptomy během života zažívat v různé míře, která však zpravidla nepřekročí práh pro klinické onemocnění. Dále se uvádí, že z toho až u 35 % psychotické symptomy spontánně vymizí bez dalších recidiv. U zbylého procenta dochází ke spontánním remisím a znovuobjevení, případně přetrvání psychotických příznaků bez remise. Průběh výskytu psychotických symptomů v souvislosti s fází onemocnění a zařazením do skupin (se spontánním vymizením, se stabilními symptomy bez rozvoje onemocnění, s rozvojem onemocnění) je znázorněno na obrázku 2.



**Fáze:** premorbidní – bez příznaků; prodromální – subklinické příznaky; psychóza – klinické příznaky  
**Skupiny:** zelená – ultra-high risk se spontánní remisí; modrá – ultra-high risk se stabilními subklinickými příznaky; ultra-high risk s rozvojem onemocnění

**Obrázek 2.** Model psychotických symptomů v souvislosti s fází nemoci

(upraveno podle: Polari et al., 2018)

Snahou je zejména porozumět biologickému, psychologickému a sociálnímu rozdílu mezi těmi, u kterých se psychotické onemocnění rozvine, a těmi, kteří mají k onemocnění tzv. resilienci (někdy se hovoří o resilientních faktorech, které zabraňují propuknutí nemoci). Pochopení neurobiologických mechanismů vedoucích k rozvoji onemocnění u rizikové skupiny může být zásadní k budoucím léčebným strategiím.

V práci se budeme dále podrobněji věnovat zejména onemocnění schizofrenie, které představuje pól psychotického spektra. V empirické části této práce byli do výzkumu zahrnuti i pacienti s diagnózou schizoafektivní poruchy a převážná většina pacientů diagnosticky spadala do okruhu první psychotické epizody. Také proto je orientace v názvosloví podstatná.

## 1.1. Epidemiologie

Prevalence schizofrenie je uváděna kolem 1-1,5 % s incidencí 2-4 případy na 10 000 ročně. Postihuje přibližně 5 milionů Evropanů a nejedná se o nikterak vzácné onemocnění (Svoboda et al., 2015). Poměr výskytu schizofrenie u mužů a žen se výrazně neliší, rozdíl je spíše v době počátku. U mužů se obvykle objevuje mezi 15.-25. rokem, u žen mezi 25.-35. rokem. Velmi vzácný bývá výskyt schizofrenie v dětství, zrovna tak jako v pozdějším věku (nad 40 let) (Kulišťák, 2017).

## 1.2. Etiopatogeneze a patofyziologie

Ohledně patofyziologie a etiologie schizofrenie vzniklo velké množství teorií. Příčiny vzniku onemocnění se hledají spíše v multifaktoriální interakci genetických dispozic s faktory prostředí čili v epigenetice. V tomto smyslu se hovoří o teorii zátěže a dispozice (Raboch, 2001). Samotnému rozvoji onemocnění předchází zpravidla prodromální fáze, která zahrnuje subklinické subjektivně vnímané příznaky. Naprostá většina pacientů se řadí ještě před vznikem nemoci do rizikové skupiny (tzv. ultra-high risk), zahrnující přítomnost některých charakteristických abnormalit během dětství a dospívání, zvýšeného genetického rizika a subklinických psychotických příznaků. Co přesně vede k přesmyku do psychózy u cca 15 % jedinců z rizikové skupiny, není jasné.

Při objasňování patofyziologických mechanismů onemocnění se uplatňují tři základní hypotézy – dopaminová, serotoninová a glutamátová<sup>2</sup>. Tyto hypotézy vycházejí zejména z aplikace látek, které buď psychotický stav blokovaly (neuroleptika), nebo jej experimentálně navozovaly (LSD, ketamin, fencyklidin, dizolcipin). Nejprve si popíšeme dopaminovou hypotézu, která byla vůbec prvním a je doposud nejvíce uznávaným patofyziologickým vysvětlením psychotických symptomů.

Dopaminová hypotéza schizofrenie vznikala v několika fázích. První verze dopaminové hypotézy pochází ze 70. let 20. století, kdy byl zjištěn účinek antagonistů dopaminu<sup>3</sup> (neuroleptik) na úbytek pozitivní symptomatiky<sup>4</sup>. Další rozšíření teorie vzniklo v 90. let

---

<sup>2</sup> Vedle těchto tří hlavních hypotéz vzniklo ještě řada dalších například: oxytocinová a noradrenalinová (Bukovskaya & Shmukler, 2016; Smolík, 2002).

<sup>3</sup> Antagonisté blokují receptory a snižují tak jejich komunikaci s dalšími oblastmi mozku. Prvním dopaminovým antagonistou používaným k léčbě schizofrenie byl chlorpromazin syntetizovaný v roce 1950 (Myslivoček, 2009).

<sup>4</sup> Tato první verze dopaminové hypotézy je někdy také označována jako „hypotéza dopaminového receptoru“. Nevysvětlovala však negativní symptomatiku, ty byly objasněny až s novější verzí v 90. letech a s vývojem atypických antipsychotik (Howes & Kapur, 2009).

popsáním rozdílného efektu dopaminu na konkrétní mozkové struktury. Zjištěna byla mezokortikální dopaminová hypoaktivita (D1 receptory), související s negativními, afektivními a kognitivními příznaky, a subkortikální mezolimbická dopaminová hyperaktivita (D2 receptory), vázající se k pozitivní symptomatice (Howes & Kapur, 2009). Obě dráhy jsou znázorněny na obrázku 3. Toto odlišení a pochopení významu hladin dopaminu v daných mozkových strukturách je podstatné jak pro porozumění symptomatice, tak pro pochopení funkce atypických antipsychotik, které jsou cíleny na snížení dopaminu v mezolimbické oblasti a na zvýšení dopaminu v oblasti mezokortikální (viz podkapitola 1.6 věnující se farmakologické léčbě).

Nicméně dopaminová hypotéza zřejmě není jediným možným patofyziologickým vysvětlením. Nevysvětluje například resistenci psychotických symptomů k antipsychotické léčbě, která se týká až 34 % pacientů<sup>5</sup>. Další rozporná zjištění přinesly výzkumy s uživateli marihuany. Užívání marihuany s vysokým obsahem THC (*tetrahydrocannabinol*, THC) je spojeno se změnou dopaminergní syntézy a psychotickými symptomy (Shah et al., 2017). Paradoxní je, že u pravidelných uživatelů byla zjištěna naopak snížená syntéza v oblasti striata (tj. oblasti mozku, která je spojena s pozitivními symptomy při zvýšené dopaminové aktivitě). Přesto látka THC psychotické stavy indukovala, a tedy pravděpodobně jiným mechanismem. Zajímavostí je poté, že například konkrétně kanabinoidy (*cannabidiol*, CBD)<sup>6</sup>, jsou zkoumány pro své antipsychotické účinky k potenciálnímu léčebnému využití u indikovaných pacientů k redukci striatální aktivity, tj. ke snížení pozitivní symptomatiky. Z uvedených důvodů jsou stále větší pochybnosti, že by dopaminergní mechanismus byl jediným vysvětlením psychotických stavů. Dalším důvodem pochybností je samotný neurobiologický mechanismus působení antipsychotik. Neovlivňují totiž samotnou příčinu zvýšené syntézy dopaminu, tj. presynaptická zakončení, ale působí antagonisticky na postsynaptická zakončení neuronů. Jinými slovy neovlivňují příčinu zvýšené syntézy dopaminu, ale spíše tlumí její důsledky. To vede k úvahám hledat neurobiologické příčiny zvýšené dopaminové syntézy (Bloomfield et al., 2014).

---

<sup>5</sup> Nejnověji se hovoří o schizofrenii hyperdopaminergního a hypodopaminergního typu, kde se poukazuje zejména na možný odlišný mechanismus vzniku symptomů u obou typů (Chand et al., 2020).

<sup>6</sup> Je třeba rozlišovat mezi THC (*tetrahydrocannabinol*) a CBD (*cannabidiol*), které mají nejen rozdílné chemické vzorce, ale i rozdílné působení (Healthline, 2020).

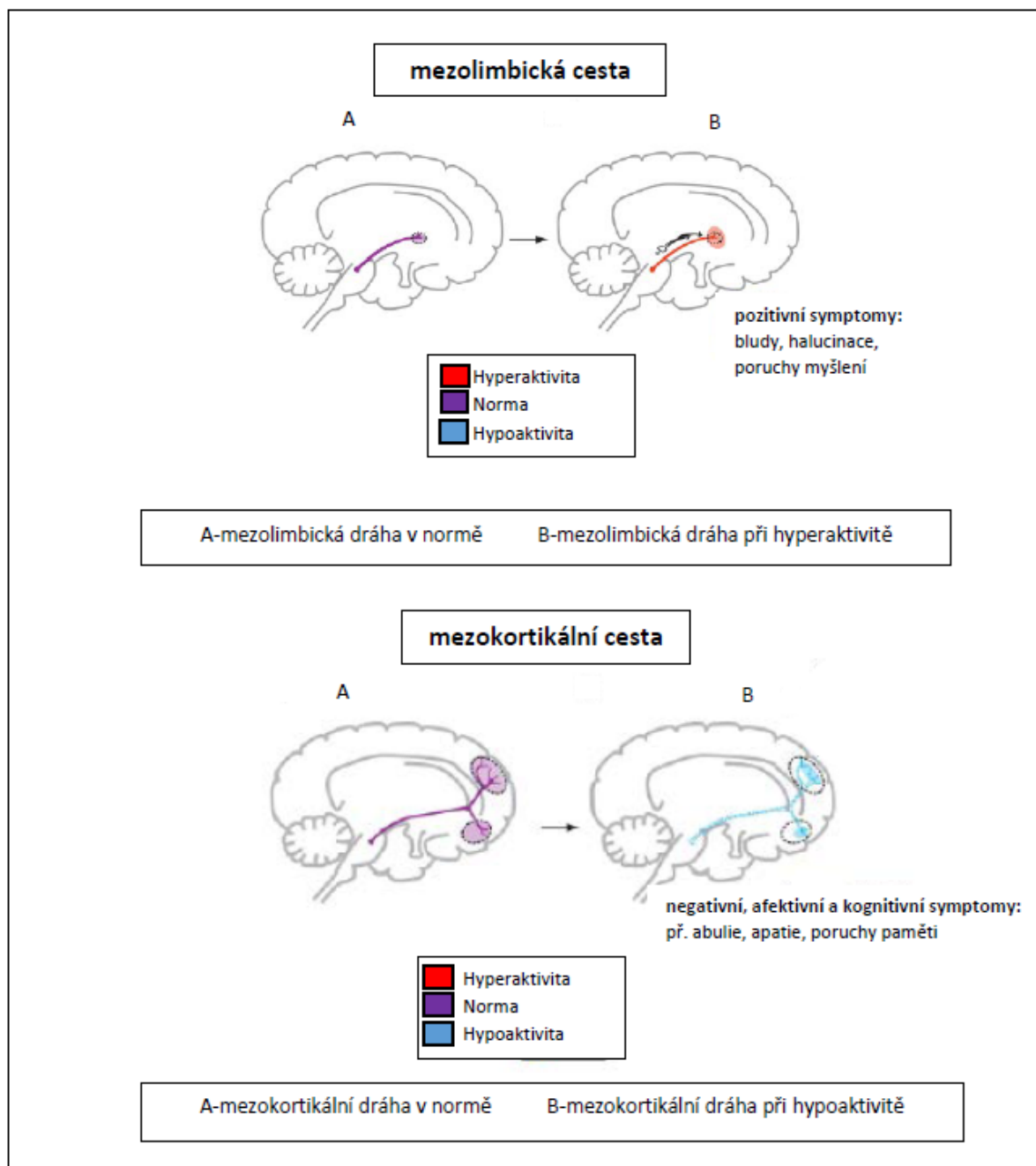
Slibnou se v tomto smyslu jeví hypotéza glutamátová<sup>7</sup>, na kterou cílí současný farmakologický výzkum. Usuzuje se, že hypofunkce glutamátových NMDA receptorů může být primární příčinou onemocnění a porucha dopaminového systému až jako důsledek (Novák et al., 2011). Hypotéza vznikla na základě animálních modelů s antagonisty glutamátových receptorů N-methyl-D-aspartátu (NMDA)<sup>8</sup> mezi něž se řadí ketamin, fencyklidin a dizolcipin. Tyto látky navozením hypofunkce glutamatergního systému vytvářejí stavy podobné schizofrenii, a to jak dopaminergní dysregulaci, tak kognitivní dysfunkce. Vliv neuroleptik na stavy navozené antagonisty NMDA tak dokládá jejich komplementárnost se schizofrenií a představují možný další směr rozvoje léčby (Svojanovská et al., 2014).

Další hypotézou je serotoninová, která vycházela především z experimentálního využití diethylamidu kyseliny lysergové (LSD), která působí na vázání 5-hydroxytryptaminu (5-HT) a způsobuje zvýšenou aktivitu serotoninového systému. Změny ve vázání 5-HT mohou vést ke změnám vnímání, spánku, nálady a také zapříčinit stavy podobné psychóze. Experimentálně bylo zjištěno, že účinek LSD naopak snižují selektivní inhibitory serotoninu (SSRI) a inhibitory monoaminoxidázy (MAO), které metabolismus serotoninu zpomalují. Tím bylo nepřímo doloženo působení LSD (tzv. psychotika) na serotoninový systém. Skutečnou příčinou vzniku psychotických symptomů je potom úzká vazba serotoninového systému na dopaminový (za normálních podmínek serotonin působí inhibičně na dopamin). Význam výzkumů s LSD spočíval především v poukázání na vzájemnou souvislost těchto systémů a psychotických symptomů (Passie et al., 2008).

---

<sup>7</sup> Glutamát patří mezi hlavní neuroexcitační přenašeče a je zodpovědný za zpracování informací, učení a vývoj mozku (Myslivoček, 2009).

<sup>8</sup> Receptor NMDA (N-methyl-D-aspartátový) je důležitý pro synaptickou plasticitu a paměťové funkce. Frekvence otvírání kanálu má podstatnou roli právě při kognitivních funkcích a je ovlivňováno antagonisty jako například ketaminem a dizolcipinem (Myslivoček, 2009).



**Obrázek 3.** Zjednodušené znázornění odlišností mezolimbické a mezokortikální cesty a jejich souvislosti se symptomy schizofrenie

(přeloženo a upraveno podle: Schmidt, 2020)

### 1.3. Genetika

U schizofrenie se uplatňuje patrně polygenní dědičnost a interakce vnitřní vulnerability s vnějším prostředím. Dlouho je již známa familiární heredita onemocnění. Riziko nemoci pro potomky, pokud je nemocný jeden z rodičů, je 12 %. Pokud jsou nemocní oba rodiče, riziko se zvyšuje až na 40 %. Nejvíce jsou ohrožena jednovaječná dvojčata, kdy se uvádí při výskytu nemoci u jednoho riziko pro druhé až 47 % (Kulišťák, 2017; Raboch, 2001).

Dnes se výzkum soustředí zejména na zkoumání konkrétních genů a genetických odlišností mezi jedinci, kteří onemocní schizofrenií. V genetickém výzkumu se uplatňují tři základní přístupy – celogenomové asociační studie (*genome-wide associations studies*, GWAS), vyhledávání strukturálních abnormit DNA a studium endofenotypů<sup>9</sup>. U celogenomových asociačních studií se hledají genetické rozdíly na rozsáhlém souboru pacientů oproti zdravým dobrovolníkům. Při nalezení signifikantních genetických rozdílů (musí být  $p < 10^{-8}$ ) se soudí na genetický vliv dané abnormity na rozvoj nemoci. Nalezeno bylo tak již více než 60 genů, ovlivňujících zejména vývoj mozku, plasticitu, imunitu a endokrinologii (Hosák et al., 2012). Určitá naděje na objasnění genetiky schizofrenie je také vkládána do analýzy endofenotypů, které nám říkají o vztahu mezi dědičností a výskytem určitého znaku u nemocného i u jeho zdravých příbuzných (Gottesman & Gould, 2003). Byly zjištěny endofenotypy neurofyziologické (propulzní inhibice úlekové reakce<sup>10</sup>), neuromotorické (antisakadický úkol<sup>11</sup>), neurokognitivní (specifické chyby ve Wisconsinckém testu třídění karet), neuroanatomické, osobnostní aj. (Hosák et al., 2012). Užitek endofenotypů je především v možnosti identifikovat specifické geny vyjádřené v konkrétních znacích, které se vyskytují u nemocných. Identifikovány byly takto například geny zodpovědné za syntézu a degradaci neurotransmiterů na glutamátových synapsích např. geny catechol-O-methyl transferase (COMT) (Williams et al., 2007), neuroregulin (NRG1) (DiLalla et al., 2017).

---

<sup>9</sup> Endofenotyp znamená určitý pozorovatelný symptom, který je spojený s konkrétním genetickým podkladem a vyskytuje se zejména u nemocných.

<sup>10</sup> Propulzní úleková inhibice je definována jako snížení výsledné úlekové reakce, pokud úlekovému podnětu předchází o 30 až 500 ms slabý podnět (prepulze). Při poruše propulzní inhibice se soudí i na poruchy senzorického zpracování informací. U schizofrenie byla porucha v propulzní inhibici opakovaně popsána (Bubeníková et al., 2002).

<sup>11</sup> Při antisakadickém úkolu má proband fixovat bod ve středu obrazovky, jakmile se objeví podnět vlevo či vpravo, má vykonat sakádu do zrcadlové pozice. Úkol vyžaduje potlačení automatické prosakády a je tím náročnější na exekutivní funkce (Kulišťák, 2017).

## 1.4. Diagnostické vymezení schizofrenie

Vymezení schizofrenie v rámci psychotického spektra jsme uvedli v podkapitole 1.1. V následujícím textu se zaměříme na diagnostické rozlišení dle MKN-10 a DSM-5.

V případě diagnostiky schizofrenie není zatím jednoznačně specifická biologická metoda (laboratorní test, zobrazovací metoda), dle které by bylo možné schizofrenii spolehlivě diagnostikovat, a tyto metody jsou považovány spíše za pomocné. Někdy se uvažuje o využití v předchozí kapitole zmíněných endofenotypů, které by mohly sloužit jako další pomocné metody. Je také snaha najít biologické markery onemocnění a spekuluje se i o nálezech na zobrazovacích metodách (např. snížená aktivita prefrontálního kortexu). Zatím je však reliabilita biologických a zobrazovacích nálezů ve fázi zkoumání. Diagnostiku také znesnadňuje nejasná či mnohočetná patofyziologie onemocnění. V praxi se diagnostika provádí primárně pomocí pozorování behaviorálních a psychopatologických symptomů, doplněného případným psychologickým vyšetřením (Raboch, 2001). Při klinickém vyšetření se zaměřujeme zejména na přítomnost poruch myšlení, afektivní nepřiměřenosti (neadekvátní smích, emoční plochost) a behaviorálních bizarností. Podstatná je také objektivní anamnéza od rodinných příslušníků, kteří mohou dodat informace o případné genetické zátěži, dřívějších nezvyklostech v chování a osobnostních změnách pacienta (Raboch, 2001).

V současnosti se v klinické a výzkumné praxi využívají zejména dvě mezinárodní diagnostická kritéria: MKN-10 (Mezinárodní klasifikace nemocí – 10. revize, rok 1992) a DSM-5 (Diagnostický a statistický manuál Americké psychiatrické společnosti – 5. revize, rok 2013). Od 1.1.2022 vejde v platnost klasifikace dle MKN-11, která přinese nové změny.

Diagnostika dle klasifikace DSM-5 je v Evropě využívána zejména pro výzkumné účely (v klinické praxi se preferuje MKN). V DSM-5 se diagnostikuje schizofrenie dle jasně stanovených kritérií viz tabulka 2). Zdůrazněno je odlišení od schizoafektivní poruchy (bod B), které v předchozí verzi nebylo tak jasně vymezeno. Do hlavních příznaků se přidává i negativní symptomatika (bod A, h) s psychomotorikou (bod A, g). Hlavní příznaky (A) jsou tvořeny převážně klíčovou pozitivní symptomatikou (iluze, halucinace, bludy, poruchy myšlení). Naopak v kritériích nenalezneme kognitivní symptomatiku. Uvádí se, že je tomu tak zejména pro její nedostatečné rozlišení mezi schizofrenií a jinými poruchami (a kognitivní symptomatika není tudíž pro diagnózu schizofrenie dostatečně specifická). A to zřejmě i pro nedostatek studií, které by našly jednoznačný kognitivní vzorec poškození u schizofrenie (Tandon et al., 2013).



Nejvýraznější rozdíl DSM-5 oproti předchozí verzi a MKN-10 je upuštění od klasifikace na jednotlivé subtypy. Důvody jsou spatřovány v jejich nízké stabilitě a prognostické validitě. Problematické je zejména chybějící propojení s patofyziologickým mechanismem a etiologií, která by jednotlivé subtypy lépe odlišila (Tandon et al., 2013). Přesto byla existence subtypů v minulosti mnoha studii popsána<sup>12</sup>. Zatím nejnovější je přístup neuroanatomického odlišení dvou základních subtypů, které publikoval Chand a kolektiv (2020). První subtyp vykazuje výraznou redukci šedé hmoty mozkové, naopak druhý subtyp redukci postrádá a zjištěno bylo zvětšení bazálních ganglií a oblasti capsula interna. U prvního subtypu se zjistilo také pozdější chronické ubývání mozkové hmoty (u druhého k úbytku nedocházelo). Druhý subtyp také pravděpodobně souvisí s dopaminovou hyperfunkcí a dobře reaguje na neuroleptika. Naopak první subtyp reaguje na dopaminové blokátory mnohem hůře a předpokládá se spíše neurovývojové poškození. Toto rozdělení tak dává podklad pro hypodopaminerní a hyperdopaminerní subtyp. Rozdělení je sice pouze výzkumné, poukazuje však na zajímavou souvislost mezi biologickými markery, odpovědí na léčbu a uvažovanou patofyziologií. Eliminace klasických subtypů v DSM-5 je nahrazena dimenzionálním popisem pozitivní, negativní, kognitivní, afektivní a psychomotorické symptomatiky. Pro srovnání uvádíme klasifikaci MKN-10 v tabulce 1 a klasifikaci dle DSM-5 v tabulce 2.

---

<sup>12</sup> Například Liddle zjistil pomocí faktorové analýzy tři nezávislé psychopatologické syndromy (Bassett et al., 1994) a řada dalších jejich existenci podpořila.

A. Je přítomen alespoň jeden ze syndromů, symptomů a znaků popsaných níže pod (1) nebo alespoň dva ze symptomů a znaků, uvedených pod (2), a to po většinu období psychotické epizody, které **trvá alespoň jeden měsíc.**

(1) Alespoň jeden z následujících znaků:

- a) Ozvučování myšlenek, vkládání nebo odnímání myšlenek, vysílání myšlenek
- b) Bludy kontrolování, ovládání nebo ovlivňování, zřetelně se projevující pohyby těla nebo končetin nebo zvláštní myšlenky, činnosti nebo pocity, bludné vnímání
- c) Halucinace hlasů, které komentují pacientovo chování nebo mezi sebou hovoří, nebo jiné typy hlasů, které přicházejí z některých částí těla
- d) Neustálé bludy jiných typů, které mohou být kulturně podmíněné a jsou zcela nepatřičné, jako náboženská nebo politická identita, nadlidská moc nebo schopnost (např. schopnost kontrolovat počasí nebo být ve spojení s cizinci z jiného světa)

(2) Nebo alespoň dva z následujících příznaků:

- e) Neustálé halucinace jakéhokoli typu, pokud jsou spojeny buď s občasnými nebo jen částečně formovanými bludy, bez jasného emotivního obsahu nebo s trvale zvýšeným sebehodnocením, nebo vyskytují-li se denně po dobu týdnů nebo měsíců.
- f) Přerušování nebo zárazy myšlenek, jejichž význam jsou inkoherece, nepřiměřená řeč nebo neologismy
- g) Katatonní chování jako jsou vzrušení, nástavy nebo vosková ohebnost, mutismus a stupor
- h) Negativní symptomy jako jsou zřetelná apatie, ochuzení řeči a ploché nebo nepřiměřené odpovědi (obvykle vedoucí k sociálnímu stažení a snížené sociální výkonnosti). Musí být jisté, že se nejedná o následek deprese nebo neuroleptické léčby.

B. Jestliže pacient splňuje také kritéria pro manickou epizodu (F30) nebo depresivní epizodu (F32) musí být splněna kritéria A a B ještě předtím, než dojde k porušení nálady.

C. Porucha není důsledkem organické mozkové poruchy (ve smyslu F0) nebo intoxikace alkoholem

*Tabulka 1. Diagnostická kritéria dle MKN-10*

Dva nebo více z následujících přítomny po dobu **nejméně měsíce** (nebo delšího) časového období a alespoň jeden z nich musí být 1, 2 nebo 3:

- iluze
  - halucinace
  - neorganizovaná řeč
  - hrubě narušené nebo katatonické chování
  - negativní příznaky jako je zhoršené vyjadřování emocí
- 1) Poškození v jedné z hlavních oblastí fungování po určité časové období od vzniku poruchy: práce, interpersonální vztahy, péče o sebe.
  - 2) Některé příznaky poruchy musí přetrvávat nepřetržitě po dobu nejméně 6 měsíců. Toto šestiměsíční období musí zahrnovat alespoň jeden měsíc příznaků (nebo méně, pokud jsou léčeny), které splňují kritérium A (příznaky aktivní fáze) a mohou zahrnovat období reziduálních příznaků. Během reziduálních období mohou být přítomny pouze negativní příznaky.
  - 3) Schizoafektivní porucha a bipolární nebo depresivní porucha s psychotickými rysy vylučuje:
    - Současně s příznaky aktivní fáze nedošlo k žádným závažným depresivním nebo manickým epizodám.
    - Pokud se během příznaků aktivní fáze vyskytly epizody nálady (depresivní nebo manické), vyskytovaly se po menšinu z celkového trvání aktivní a reziduální fáze nemoci.
  - 4) Porucha není způsobena účinkem psychoaktivní látky nebo jiného účinku na zdravotní stavu
  - 5) Pokud je v anamnéze porucha autistického spektra nebo komunikační porucha (počátek dětství), diagnostikuje se schizofrenie pouze tehdy, pokud jsou po dobu nejméně jednoho měsíce přítomny výrazné bludy nebo halucinace spolu s dalšími příznaky.

#### **Přidružené znaky:**

K diagnóze schizofrenie přispívá řada symptomů:

Nepatříčný vliv (smích bez stimulu)

Poruchy spánku

Dysforická nálada (může to být deprese, úzkost nebo zlost)

Úzkost a fobie

Depersonalizace (odloučení nebo pocit odpojení od sebe)

Derealizace (pocit, že okolní prostředí není reálné)

Kognitivní deficity ovlivňující jazyk, zpracování, výkonné funkce a / nebo paměť

Nedostatek vzhledu do nepořádku

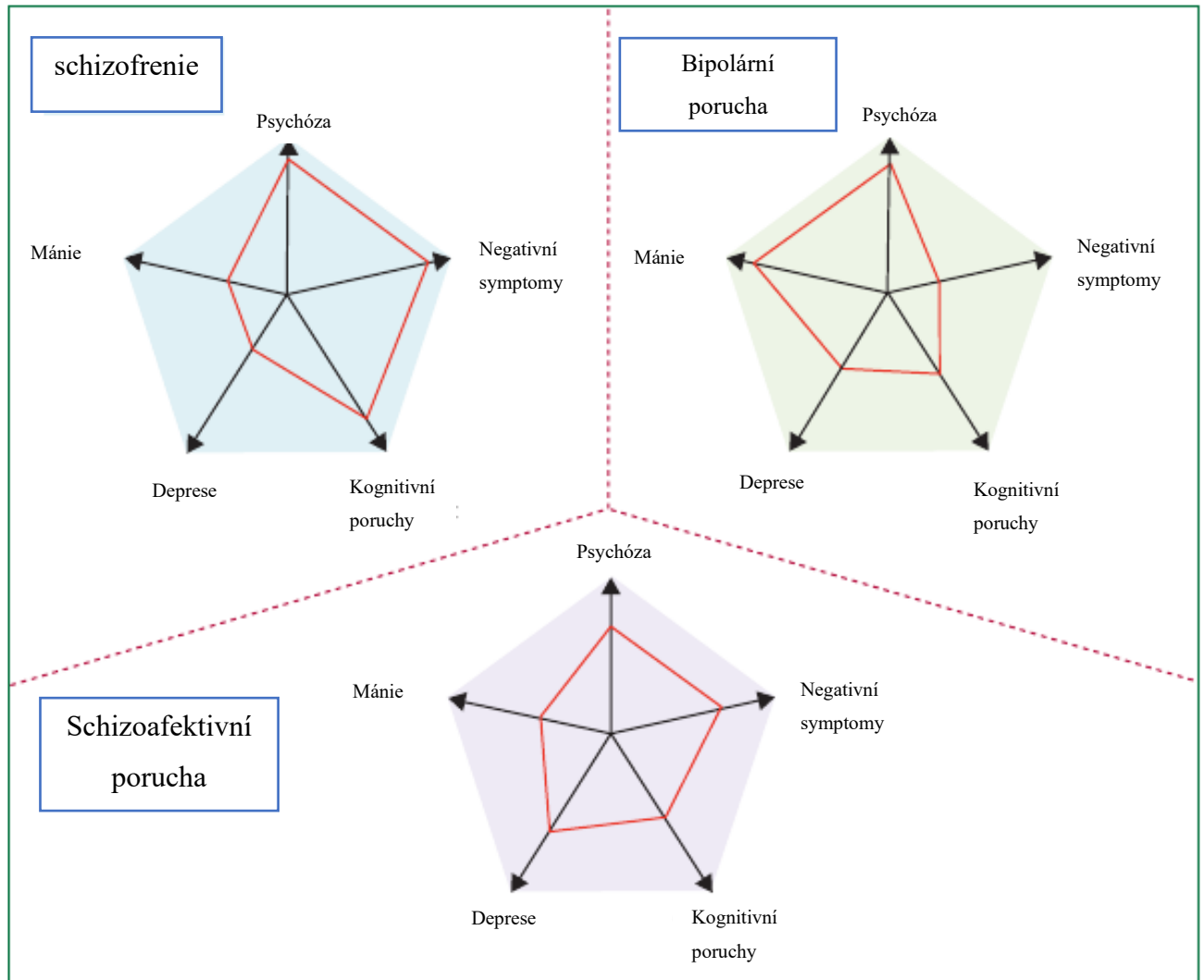
Deficity sociálního poznání

Nepřátelství a agrese

*Tabulka 2. Diagnostická kritéria dle DSM-5*

## 1.5. Diferenciální diagnostika

Při diferenciálně diagnostické rozvaze se zvažuje velké množství různých faktorů, které mohou být příčinou psychotického stavu pacienta. Jak jsme již zmínili, psychóza není totéž, co schizofrenie. Diferenciálně diagnosticky je nutné odlišit psychotické stavy zapříčiněné organickými poruchami a psychoaktivními látkami (Smolík, 2002). V těchto případech bývá klíčová anamnéza, laboratorní testy, somatické a psychologické vyšetření. V rámci organických poruch se mohou vyskytovat psychotické stavy například po mrtvici, mozkovém nádoru, epilepsii a řadě dalších neurologických onemocnění. Rozlišení v těchto případech nebývá příliš náročné, jelikož je většinou známa primární organická příčina onemocnění (Šomodíková, 2017). U stavů vyvolaných psychoaktivními látkami se setkáváme s označením „toxické psychózy“, jejich průběh bývá kratší a má tendenci ustupovat po abstinenci. Ústup příznaků po detoxikaci je pro rozlišení klíčové (Svoboda et al., 2015). Komplikovanější je diferenciálně diagnostické odlišení schizofrenie od schizoafektivní poruchy, bipolární poruchy a schizoidní poruchy osobnosti. Schizoafektivní porucha by měla být diagnostikována tam, kde se mimo charakteristické příznaky pro schizofrenii vyskytují současně poruchy nálady. Zpravidla buď nálada elevovaná (zvýšená energie, nekritičnost, bludy velikášství) nebo depresivní (útlum, autoakuační bludy, bezradnost, suicidální myšlenky). Hovoří se tak o manickém, depresivním a smíšeném typu schizoafektivní poruchy (Raboch, 2001). Obtížnější je rozlišení schizoidní poruchy od schizofrenie, jelikož příznaky se mohou navzájem překrývat. Schizoidní osobnost často připomíná prodromální fázi onemocnění a nebývá neobvyklé, že dojde k rozvoji krátkých psychotických epizod. Zvláštní kategorii tvoří porucha s bludy, která se vyznačuje často jedním nebo více formovanými bludy při zachování relativně dobré integrity osobnosti (Raboch, 2001).



**Obrázek 4.** Tři hypotetiční pacienti s psychózou rozřídění dle diagnostických kategorií v rámci dimenzionálního psychopatologického modelu

(převzato a upraveno podle: van Os & Kapur, 2009)

Na obrázku 4 jsou ilustrováni tři hypotetiční pacienti s psychózou rozdělení na základě pěti hlavních psychopatologických dimenzí. U hypotetického pacienta se schizofrenií si můžeme všimnout největší symptomatické zátěže na pozitivní, negativní a kognitivní dimenzi.

## 1.6. Symptomatika

Tradiční psychiatrie dělila symptomy na pozitivní a negativní. Dnes se symptomy člení do čtyř základních skupin na: pozitivní, negativní, kognitivní a afektivní (Motlová & Španiel, 2017). Přidružena bývá také skupina nespecifických symptomů (zahrnující poruchy spánku, úzkost aj.). V textu si popíšeme tyto čtyři základní symptomatologické skupiny. Procentuální zastoupení nejčastějších symptomů uvádíme v tabulce 3.

### A. Pozitivní symptomy

Pozitivními symptomy se označují takové, které jsou oproti normě přebývající. Zpravidla se jedná o poruchy myšlení a vnímání. U poruch myšlení se můžeme setkat jak s kvantitativními poruchami, tak kvalitativními. Může to být zrychlené tempo myšlení (tachypsychismus), roztržité myšlení (upoutání bludem), myšlenkový záraz, inkoherece myšlení, magické myšlení aj. V souvislosti s poruchami myšlení se objevuje také často dezorganizace chování a poruchy řeči. Dezorganizované chování může vyústit až v neschopnost udržet jakýkoli denní režim, či přijímat potravu. V řeči se mohou vyskytovat neologismy, inkoherece, echolálie až mutismus (Orel, 2016; Raboch, 2001).

Až u 90 % nemocných se vyskytují bludy, které zpravidla vznikají na podkladě patické nálady<sup>13</sup>. Bludy bývají u schizofrenie zejména bizarní a zřetelně nepravděpodobné při běžné zkušenosti (např. přemístění orgánů). Bludů je celá řada a jejich podrobnější klasifikaci můžeme najít v učebnicích psychopatologie. Pro příklad uveďme blud zevní kontroly (např. přemístění orgánů), paranoidně-perzekuční, inventorní (Motlová & Španiel, 2017). Mezi poruchy vnímání se typicky řadí halucinace<sup>14</sup>. Rozdělit lze halucinace dle jednotlivých smyslů. Časté až u 50 % nemocných jsou sluchové halucinace (zejména imperativní). U 15 % nemocných se můžeme setkat s halucinacemi zrakovými a u 5 % s taktilními halucinacemi. Typické pro schizofrenii bývají také verbální halucinace tzv. Séglasovy, při nichž má nemocný pocit, že někdo hovoří jeho ústy, a halucinace intrapsychické (vkládání či odebrání myšlenek) (Motlová & Španiel, 2017).

Dle původní koncepce Crowda lze do pozitivních symptomů zařadit i katatonní a psychomotorické včetně tzv. měkkých neurologických příznaků. Dnes se již katatonní

---

<sup>13</sup> Raboch (2001) označuje patickou náladou krystalizační fázi bludu (někdy označované jako vztahovačnost), kdy má nemocný pocit, že se něco v jeho okolí změnilo, nachází nové významy a souvislosti, které se formují do bludného přesvědčení (např. dopravní značky se speciálním významem, červená jako varovné znamení).

<sup>14</sup> Halucinace se od iluzí liší zejména nepřítomností podnětu, iluze je pozměněný ale existující podnět (Orel, 2016).

symptomatika nepovažuje jako specificky vázaná na diagnózu schizofrenie. Nepovažuje se ani za projev primárně psychického onemocnění, ale za systémový projev (Fink et al., 2016). Psychomotorické abnormality se mohou vyskytovat poměrně často (bez souvislosti s antipsychotickou léčbou). Uvádí se tři základní okruhy psychomotorických symptomů – extrapyramidové příznaky<sup>15</sup>, psychomotorické zpomalení a jemné neurologické příznaky (Docx et al., 2012).

### **B. Negativní symptomy**

Naopak negativní symptomy označují ochuzení a ztrátu oproti zdravé psychice. Jejich přítomnost bývá uváděna až po odeznění akutní fáze. Jednat se může o afektivní oploštění a ztrátu emotivity, alogii (chudost řeči), apatii, anhedonii a sociální stažení (Motlová & Španiel, 2017). Ve studii Schennacha a kolektivu (2015) byl zjištěn jako nejčastější negativní symptom afektivní oploštění (až u 56 %), dále to bylo sociální a emoční stažení (40 %). O četnosti negativní symptomatiky svědčí také fakt, že ve studii bylo bez „negativních“ příznaků pouhých 6 % pacientů, zbylých 94 % trpělo alespoň jedním příznakem. Pro cílení léčby je podstatné znát etiologickou příčinu negativních symptomů. Rozdělit je můžeme na primární, které leží v jádru onemocnění, a sekundární, způsobené antipsychotickou léčbou, sociální izolací a dalšími faktory (Möller, 2016). V některých případech může dojít ke spontánnímu vymizení, avšak při přítomnosti 6 a více měsíců jsou označovány jako „perzistentní negativní symptomatika“, a pokud výskyt trvá déle jak 12 měsíců, používá se označení „negativní syndrom“. Jejich výskyt komplikuje průběh léčby a vede ke zhoršené kvalitě života (Möller, 2016). Farmakologická léčba klasickými antipsychotiky zde bývá neúčinná a určitý vliv mají spíše antipsychotika 2. generace. I zde je možná souvislost s glutamatergním systémem a popsán byl například vliv Glycinu a D-cykloserinu na negativní symptomatiku. Léky, které by byly cíleny na glutamatergní systém, by měly ovlivňovat i negativní symptomy nemoci (Svojanovská et al., 2014).

### **C. Afektivní symptomy**

Pokud je psychotický stav kombinován s poruchou nálady (mánie/deprese), bývá zpravidla diagnostikován jako schizoafektivní porucha. Přítomnost afektivní symptomatiky slouží ve většině případů spíše k diferenciaci diagnostické rozvaze, jelikož afektivní poruchy

---

<sup>15</sup> Extrapyramidové příznaky jsou spojeny především s patologií D2 nigrostriatální dráhy, která ovlivňuje mimovolní motoriku a svalový tonus. Při poškození se objevuje dyskineze, dystonie, parkinsonismus. Extrapyramidové příznaky jsou komplikované převážně tendencí zůstat ireverzibilní a narušováním kvality života (Docx et al., 2012).

nebývají považovány za klíčové při schizofrenním onemocnění (Motlová & Španiel, 2017). Poměrně častý je ale výskyt post-schizofrenní deprese (v 18-30 % případů). Ta může být navozena i psychofarmaky (zejména antipsychotiky 1. generace), dále bývá často překrývána s negativní symptomatikou jako je anhedonie, apatie, abulie, a případně souviset s vlivem somatických onemocnění (kardiovaskulární, autoimunitní aj.). Ohrožující je post-schizofrenní deprese zejména ve značně zvýšeném riziku spáchání sebevraždy, které je u pacientů se schizofrenií i tak vyšší než v běžné populaci (Češková, 2011).

#### D. Kognitivní symptomy

Kognitivní symptomatice se budeme podrobně věnovat v kapitole o neurokognitivních změnách u schizofrenie. Ve stručnosti zde uvedme, že u pacientů se schizofrenií se kognitivní poruchy vyskytují často, a to někdy už od dětství, s tendencí se zhoršovat v prodromální fázi onemocnění<sup>16</sup>. Jako nejčastěji narušené se uvádí triáda – exekutivní funkce, pozornost a pracovní paměť (James M Gold et al., 2018). Neuroanatomicky se hovoří o snížené aktivitě zejména prefrontální oblasti (dorzolaterální prefrontální kortex) (Zhou et al., 2015). Správné kognitivní fungování je podstatné pro psychosociální začlenění jedince, a proto se kognitivním symptomům věnuje zvýšené soustředění.

Symptom	Frekvence (%)	Symptom	Frekvence (%)
Ztráta náhledu	97	Halucinace druhé osoby	65
Sluchové halucinace	74	Bludné ladění	64
Vztahovačnost	70	Persekuční bludy	64
Podezřívavost	66	Vkládané myšlenky	52
Plochá emotivita	66	Ozvučené myšlenky	50

**Tabulka 3.** Procentuální zastoupení nejčastějších symptomů u schizofrenie

(podle: Raboch, 2001)

<sup>16</sup> Prodromální fázi rozumíme období výskytu mírnějších symptomů (změny myšlení, vnímání, emotivity). Symptomy však ještě nedosahují takové hloubky jako při psychotickém onemocnění a náhled bývá zachován (Dorazilová et al., 2018).



## 1.7. Terapie

Léčba schizofrenie je v současné době založena převážně na farmakoterapii. Své nepostradatelné místo má ale také psychoterapie a psychosociální intervence. Léčba onemocnění je často kombinací prognostického a prediktivního biomarkeru. Prognostický marker nám říká, jak se onemocnění bude chovat bez léčby (výskyt symptomů, vliv na život pacienta). Prediktivní marker slouží k predikci účinnosti konkrétní léčebné strategie. Uvedené biomarkery by tak měly vést k optimalizaci léčebné terapie. Shrňme si zde základní jak farmakologické, tak nefarmakologické léčebné přístupy.

### A. Farmakologický přístup

Hlavním farmakologickým přístupem je podávání antipsychotik, které mají výrazný vliv zejména na pozitivní symptomatiku. Antipsychotika se dělí na klasická a atypická. Klasická lze dále rozdělit na sedativní (vedle nižšího účinku na D2 receptory<sup>17</sup> působí tlumivě na histaminové<sup>18</sup>, muskarinové<sup>19</sup> a adrenalinové receptory; příkladem může být chlorpromazin) a incizivní (působící primárně na D2 receptory; například haloperidol). Klasická antipsychotika jsou svým nesespecifickým blokováním D2 receptorů (zejména incizivní) spojována s četným výskytem extrapyramidových příznaků (zejména blokací nigrostriatální dráhy) a hyperprolaktinémie<sup>20</sup> (blokace tuberoinfundibulární dráhy), které mohou vést k závažným a život ohrožujícím poruchám. Míra výskytu extrapyramidových příznaků však také úzce souvisí s podávanou dávkou antipsychotika. Jednotlivé dopaminové dráhy jsou popsány na obrázku 5. Dále mohou nežádoucí účinky působit komplikace adrenolytické a kardiovaskulární. Antipsychotický efekt je zprostředkován blokací D2 receptorů v mezolimbické dráze (Raboch, 2001).

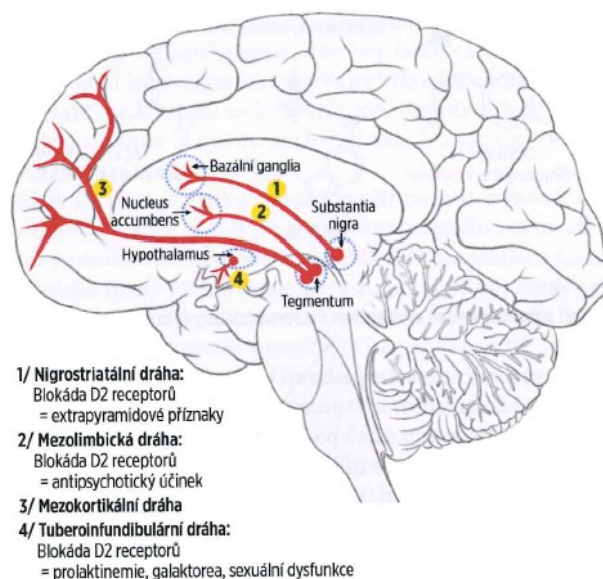
---

<sup>17</sup> D2 receptory se nachází v celém systému dopaminových drah viz obrázek 5.

<sup>18</sup> Histaminový systém se podílí na regulaci spánku, bdělosti a sekreci hormonů z hypothalamohypofyzární oblasti (Myslivoček, 2009).

<sup>19</sup> Muskarinové receptory zprostředkovávají působení acetylcholinu. Svou činností tak ovlivňují konsolidaci paměťové stopy, sekreci žláz a kontrakci hladkého svalstva (Myslivoček, 2009).

<sup>20</sup> Zvýšená sekrece prolaktinu může mít vliv na fertilitu, ztrátu libida i potlačení sekrece testosteronu (u mužů) (Myslivoček, 2009).



**Obrázek 5.** Dopaminové dráhy

(podle: Motlová & Španiel, 2017)

Atypická antipsychotika jsou spojována především s nižším rizikem nežádoucích účinků. Jejich rozdělení je značně složité, jelikož jsou dělena do skupin dle afinity ke konkrétním receptorům. Uvádí se čtyři základní skupiny: Selektivní antagonisté D2/D3 dopaminových receptorů, antagonisté serotoninových a dopaminových receptorů, multireceptorový antagonisté, dopaminoví dualisté/serotoninový antagonisté (Raboch, 2001). Pro stručnost uvedme, že cílem k minimalizaci nežádoucích účinků je značně specifická blokáda dopaminových receptorů, omezení anticholinergních a antihistaminových účinků. Na zlepšení negativní symptomatiky a kognitivních funkcí by měla mít vliv hlavně blokáda serotoninových receptorů, která vyvolá zvýšení dopaminu v mezkortikální oblasti.

Přehled a shrnutí příkladů antipsychotik uvádíme v tabulce 4.

<b>Typ antipsychotika</b>	<b>Generická označení</b>	<b>Mechanismy účinku</b>
<b>Sedativní</b>	Chlorprothixen, Levomepromazin, Zuclopenthixol	Nižší afinita k D2 receptorům, některá i serotoninové S2 receptory, inhibice nervových zakončení histaminová H1, muskarinová, $\alpha$ -adrenalinová
<b>Incizivní</b>	Flupentixol, Haloperidol, Melperon	Vyšší afinita k D2 receptorům, nízká inhibice nervových zakončení histaminová H1, muskarinová, $\alpha$ -adrenalinová
<b>Atypická</b>	Risperidon, Klozapin, Olanzapin, Quetiapin, Ziprasidon, Tiapridal, Aripiprazol	Dle skupiny: Selektivní antagonisté D2/D3 dopaminových receptorů, antagonisté serotoninových a dopaminových receptorů, multireceptorový antagonisté, dopaminoví dualisté/serotoninový antagonisté

**Tabulka 4.** Příklady některých antipsychotik a jejich mechanismů účinku

(adaptováno podle Raboch, 2001)

Odpověď na antipsychotika bývá individuální a u různých pacientů různá. Je tomu tak možná i z důvodu rozdílných patofyziologických mechanismů onemocnění. To podporují i animální modely, kdy například experimentálně vyvolaná psychóza ketaminem byla blokována atypickým klozapinem a klasická antipsychotika neměla přílišný efekt. Naopak účinek dizolcipinu byl bloková klasickým haloperidolem a atypická antipsychotika nadto upravovala i kognitivní deficit (Svojanovská et al., 2014).

Málo známý je tzv. paradoxní účinek antipsychotik, které blokováním účinků abnormně uvolňovaného dopaminu v postsynaptických zakončeních mohou vést ke kompenzačnímu zvýšení syntézy dopaminu. To by vysvětlovalo také okamžitý relaps onemocnění, který je tak častý při vysazení antipsychotika (Howes & Kapur, 2009; Vernaleken et al., 2006).

Obecně bývá doporučováno časně zahájení léčby antipsychotiky ihned po objevení psychotických symptomů (Motlová & Španiel, 2017). Ne všemi je tento přístup schvalován. (Seikkula et al., 2013) naopak prosazují okamžitou psychosociální intervenci a farmakologickou léčbu až v nezbytně nutných případech.

Ve stručnosti shrňme, že rozvoj antipsychotik prodělal v průběhu let od vývoje chlorpromazinu (r. 1950) po nejmodernější aripiprazol (r.1997) značný rozvoj. Výrazně ubylo nežádoucích účinků a jejich užívání umožňuje řadě pacientů běžné začlenění do společnosti. Nyní se podívejme, jaké možnosti nabízí nefarmakologický přístup.

### **B. Nefarmakologický přístup (psychoterapie, psychoedukace a psychosociální intervence)**

Dnes je již překonán přístup, dle kterého je psychoterapeutická intervence u psychotických příznaků kontraindikací. Naopak byla vytvořena řada strategií pro práci s floridními psychotickými příznaky. Příznivých výsledků bylo dosaženo při využití kognitivně-behaviorální terapie (KBT), která se zaměřuje především na práci s bludy a halucinacemi. V neposlední řadě se pracuje i s hodnotovým žebříčkem pacienta. Efekt KBT byl opakovaně ověřován a jsou popisovány pozitivní vlivy na symptomy, a to i u pacientů neužívajících medikaci (Morrison et al., 2014). Využívána bývá jak individuální, tak skupinová terapie. Skupinová terapie může mít tu výhodu, že pacienti sdílejí vlastní zkušenosti s onemocněním a mohou si navzájem poskytovat určitou korektivní zkušenost při testování reality. Individuální terapie pracuje se změnou postoje k halucinacím a tvorbou strategií pro jejich kontrolu (viz tabulka 5). Cílem je zmapovat spouštěče halucinací, jejich kognitivní interpretace, emoční reakce a chování. Pacient by se měl učit postupy, jak halucinace kontrolovat a zvládat. K tomu se využívá metod odklonění pozornosti (např. poslech hudby, věnování se nějaké činnosti), přehodnocení významu halucinací (možné další varianty vysvětlení), zkoumání smyslu halucinací (jaký význam v životě pro něj mají) a práce s vlastními schémata (např. sebehodnocení<sup>21</sup>) (Vrbová et al., 2014). Příklad přístupu KBT k halucinacím ilustruje tabulce 5, která vychází ze záznamů pacienta svých reakcí při výskytu halucinací a metodu jejich zvládnutí.

---

<sup>21</sup> Zjištěno bylo, že kritické a negativní halucinace jsou často přítomny u pacientů, kteří mají sami od dětství k sobě negativní postoj a pocity nepřijetí. Obsah halucinací tak do určité míry zrcadlí vlastní postoj k sobě a sociální konstrukce, které si pacient během života vytvořil, a právě s tím se dá také terapeuticky pracovat (Vrbová et al., 2014).

Problém	Co si obvykle myslím?	Jak se na to mohu dívat jinak?	Mohl bych něco ve své reakce změnit?	Jaké mohou nastat potíže?	Co mohu udělat, abych potíže překonal?	Jak to dopadlo?
Silné, příjemné hlasy Boha, který mi říká, že jsem vyvolený. Pak začne mluvit Satan a nadává mi, že jsem líné hovado. Objevuje se to 1-3x za týden.	Že jsem vyvolený. Potom si říkám, že to nemluvil Bůh, ale Satan, aby mě přelstil, a pak mi mohl nadávat.	Že všechno to jsou hlasy, příznaky mé nemoci a já s nimi zbytečně ztrácím spoustu času, protože několik hodin pak jen sedím a poslouchám to.	Zkusím neposlouchat ani toho, co se vydává za Boha, ani toho druhého Satana. Místo toho si zacvičím, to mi více prospěje.	Že mě Bůh nebo Satan potrestají, že je neposlouchám, pokud jsou to oni. Že nedokážu cvičit, protože mi to zakážou.	Pustím si hlasitě rock, to je přehluší. I když mi to zakážou, půjdu do toho a uvidí se.	Dokázal jsem jít cvičit, kecali mi do toho, ale nakonec jsem je přehlušil rockem. Cvičil jsem hodinu, až mě teď z toho bolí celé tělo, ale to nevádí. Hlavně, že jsem nad nimi vyhrál.

**Tabulka 5.** Ukázka kognitivně-behaviorálního přístupu k halucinacím

(podle Vrbová et al., 2014)

Mimo kognitivně-behaviorální přístup se můžeme setkat i s dalšími směry, které pracují s psychotickými zážitky a to například: dasein analýza, psychodynamické směry, transpersonální přístup aj.

Kromě psychoterapeutické intervence je podstatná také psychoedukace, a to jak pacienta, tak rodiny. K tomuto účelu byla vytvořena celá řada programů, jejichž cílem je především zabránit relapsu onemocnění a zlepšit spolupráci pacienta a rodiny. K těmto účelům byl vytvořen například psychoedukační program PRELAPSE, který pracuje formou oddělených skupin pacientů a jejich rodin. Probírána jsou témata jako diagnostika, prognóza, léčba a příčiny vzniku onemocnění. Zjištěn byl úbytek rehospitalizací až o 50 % po absolvování psychoedukačního programu (Pidrman & Masopust, 2005). Další variantou je edukační program PREDUKA, který zprostředkovává pacientům a jejich příbuzným informace o onemocnění. Vznikl jako reakce na nedostatečnou informovanost o onemocnění (jako dostatečně informovaných se totiž označilo pouze 49 % pacientů a příbuzných) (Bankovská Motlová et al., 2015). S využitím moderních technologií byl vytvořen program ITAREPS, který spočívá v týdenním vyplňování elektronického dotazníku a následném automatickém vyhodnocení. Při zachycení rizika relapsu je zaslán email lékaři, který následně s pacientem stav konzultuje. Podmínkou je samozřejmě aktivní spolupráce všech stran (Španiel, 2006).

Stále více je také kladen důraz na včasnou psychosociální intervenci a práci se sociální sítí pacienta. V tomto smyslu se začal prosazovat přístup otevřeného dialogu, který byl s úspěchem aplikován ve finském Laponsku, kde vedl k výraznému snížení chronifikace nemocných (po 5 letech až 80 % prospívajících oproti 63 % kontrolních a jen 17 % užívajících antipsychotika oproti 75 % v kontrolní skupině). Přístup staví na multidisciplinárním týmu, který provádí intervenci v místě bydliště a za přítomnosti sociální sítě pacienta. Pomocí společných dialogů týmu s pacientem a rodinou se tak rozhoduje o léčbě a dalším postupu. Je tak v určité míře opakem modelu, kdy bývá pacientovi často pouze prezentován na diagnóze založený léčebný plán sestavený pracovníky léčebny (Seikkula et al., 2013). V současné době je metoda otevřeného dialogu v České republice v počátku a spíše experimentálně realizována některými centry duševního zdraví a nízkoprahovými organizacemi. V budoucnu by však mohla představovat další možnost přístupu k léčbě či podpoře pacientů se schizofrenií.

V neposlední řadě se mezi nefarmakologické metody řadí také kognitivní trénink a transkraniální stimulaci stejnosměrným proudem (tDCS). O těchto metodách informujeme zvlášť v kapitolách 3. a 4.

## **1.8. Alternativní pohled na psychotické symptomy**

Pro úplnost sdělení bychom rádi informovali i o jiných náhledech na psychotické stavy. Pohled na psychotické symptomy a schizofrenii se v průběhu století měnil a je do určité míry závislý na diskurzu myšlení převládajícím ve společnosti (jiná interpretace symptomů byla v 16. století, jiná v 19. a opět jiná dnes ve 21. století).

Proti tradičnímu psychiatrickému myšlení a pojmání duševních nemocí se v 60. letech postavilo hnutí s názvem „antipsychiatrie“, jehož členové byli především psychiatři a psychologové (vycházeli především z myšlenek Thomase Szasze, který neuznával existenci duševních nemocí). Hlavním posláním antipsychiatrického hnutí bylo zdůraznění vlivu psychosociálního stresu na reakci jedince a odmítnutí duševní nemoci jako takové<sup>22</sup>. Stavěli se proti podávání psychofarmak jako „řešení“ nemoci a prosazovali deinstitucionalizaci duševně nemocných (Příkryl, 2010). I přes některé nosné myšlenky však hnutí nedávalo

---

<sup>22</sup> Poukazovali především na neexistenci biologické metody (např. krevní test), která by přítomnost duševní nemoci jednoznačně prokázala, a spíše zdůrazňovali individuální odchylky v reagování na psychosociální stres, které jsou tradičně pojímány jako „duševní nemoc“ (Příkryl, 2010).

odpověď, jak s duševně nemocnými pracovat a v současné době je spíše na ústupu<sup>23</sup> (Příkryl, 2010).

O něco umírněnější přístup prosazovala Palo Altská škola, která pojímala duševní nemoc jako poruchu v síti vztahů. Prosazovala také dnes již překonanou hypotézu dvojí vazby, která vede k narušení sítě vztahů v rodině a k pozdějšímu rozvoji schizofrenie. Vedla tak k výraznému zdůraznění psychosociálního hlediska onemocnění a povšimnutí si možných genetických souvislostí (dnes již víme, že u příbuzných prvního stupně lze najít jisté abnormality jak na zobrazovacích metodách, tak v psychologických testech). Později z Palo Altské školy vycházela i metoda otevřeného dialogu popsaná v kapitole výše.

V neposlední řadě je také zajímavá určitá příbuznost a překryv psychotických symptomů se spirituální a mystickou praxí. Z některých prací plyne srovnání šamanské iniciační krize s průběhem akutní psychotické epizody. Ve shodě se objevuje prodromální fáze charakteristická stažením, introverzí, přerušením kontaktů a komunikace, změny ve vnímání reality. V dalších fázích dochází k úplné dezorganizaci, zmatenosti a vnímání nadpřirozených významů světa. Řešením krize je kognitivní a emoční reorganizace a schopnost integrovat „psychotické zážitky“ a pohybovat se v obou světech (Benda, 2007). Zdůrazňuje se však, že podstatným rozdílem v mystickém prožívání je vědomé rozhodnutí a příprava na zážitky tohoto druhu, která u psychotických nemocí chybí. Můžeme se setkat také s názory chápajícími psychózu jako cestu přechodu od méně úspěšné životní situace k novému Self (Benda, 2007).

Modelem ležícím na pomezí psychóz a mystických zážitků je psychospirituální krize, která vyšla původně z konceptů manželů Grofových o krizi duševního vývoje (Grof, 1999). (Vančura, 2002) vyděluje psychospirituální krizi od psychóz a poukazuje zejména na její význam v životě jedince a transformační charakter. Podstatný je také odlišný přístup k lidem procházející krizí, který je spíše formou provázení, učení se kontrole a zvládnutí, autentickým sdílením zážitků a jejich porozumění. Cílem by mělo být dovést klienta k integraci zážitků a objevení rozvojových potenciálů, které krize přináší. O vydělení psychospirituální krize od schizofrenie svědčí i zahrnutí diagnostické kategorie v DSM-5 (náboženský nebo spirituální problém). Z toho vyplývá, že při diagnostice schizofrenie by měl být brán v potaz

---

<sup>23</sup> Myšlenky antipsychiatrického hnutí jsou používány například scientologickou církví (ve složce: Občanská komise pro lidská práva), která jednostranně odmítá jakékoli psychiatrické metody, nenabízí však žádná alternativní řešení (Příkryl, 2010).

i individuální kontext jedince v souvislosti s onemocněním a k tomu přihlíženo i ve způsobech léčebné intervence.

### **1.9. Kazuistika**

Uvedené teoretické informace ilustrujeme pomocí kazuistiky, která slouží zejména k přiblížení nemoci z pohledu pacienta. Kazuistika převádí teoretické informace do praktických souvislostí reálného života a zobrazuje symptomy a průběh nemoci na konkrétním příkladu. Kazuistika vznikla na základě autentického rozhovoru s pacientem v srpnu 2020 v Národním ústavu duševního zdraví v Klecanech a je k dispozici v příloze 1.



## 2. Neurokognitivní změny u schizofrenie

V předchozí kapitole jsme se zaměřili na obecný popis onemocnění, symptomatiky, diagnostiky a možností intervence. V této kapitole se budeme blíže věnovat neurokognitivním změnám u schizofrenie. Samotný pojem neurokognice odkazuje k propojenosti konkrétních mozkových oblastí s kognitivními funkcemi. Nejprve nastíníme možnou příčinu kognitivních změn a symptomů u pacientů, tedy problematiku aberantní salience. Poté se budeme věnovat bližšímu popisu jednotlivých kognitivních poruch a zejména těm, které bývají u schizofrenie typicky porušené, tj. exekutivním funkcím, pozornosti a pracovní paměti. V závěru kapitoly se seznámíme i s neuroanatomickými korelátami souvisejícími s kognitivními poruchami u schizofrenie.

### 2.1. Aberantní salience u schizofrenie

Jak jsme popsali výše, jedním z typických symptomů schizofrenie je změna vnímání a interpretování okolního světa. Objevují se bludy, halucinace a s tím související změny v chování. Bludná konstrukce reality může mít velmi systematickou podobu a pacient jí zpravidla bez výhrady věří, respektive je nevyvratitelná. Pátrání po vysvětlení tak zásadních změn ve vnímání okolního světa nás přivádí k odpovědím úzce propojujícím biologické s psychologickým.

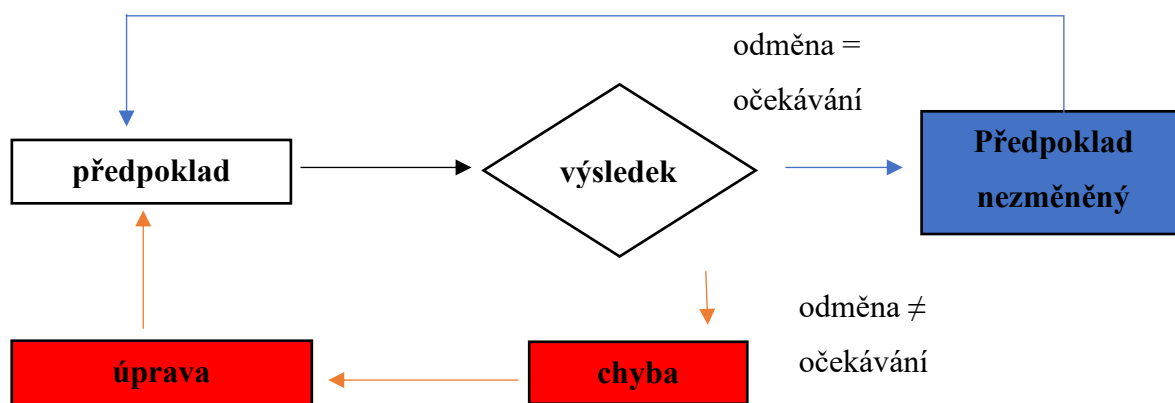
Vnímání a učení je ovlivněno salience (v překladu z angl. lze pojem *salience* přeložit jako významnost<sup>24</sup>). Salience souvisí s motivačními vlastnostmi podnětů, které na základě své významnosti (salience) přitahují naši pozornost a ovlivňují chování. Při standardním vnímání jsou salientní podněty takové, které jsou výrazně odlišné od okolí a budí pozornost (např. červená mezi černou, auto v protisměru). Proces, kdy je připisován význam irelevantním podnětům, které na základě toho nepřiměřeně přitahují pozornost a ovlivňují chování, označujeme jako aberantní salience. S aberantní salience je také spojeno patologické vnímání při psychotických poruchách (Roiser et al., 2013). Neurobiologicky je aberantní salience vysvětlována zvýšenou syntézou dopaminu v oblasti ventrálního striata (ncl. accumbens), které svou hyperaktivitou označuje jako významné irelevantní podněty. Tato souvislost byla popsána v řadě zobrazovacích studií (Boehme et al., 2015; Kapur, 2003; Roiser et al., 2013). Roiser a kolektiv (2013) ve své studii zjistili, že aberantní salience je přítomna i u ultra-high risk skupiny, avšak v menší míře, než je tomu u pacientů se

---

<sup>24</sup> V české literatuře jsme nenašli ekvivalentní české označení pro aberantní salience a používáme tedy tento z angličtiny převzatý pojem.

schizofrenií. Doložena je i souvislost mezi pozitivní symptomatikou měřenou v PANSS, aktivitou ventrálního striata a aberantní salience. Tyto studie tak slouží jako podklad k pochopení neurokognitivních změn odehrávajících se během psychotického onemocnění. Vysvětluje tedy i například v literatuře popsáný fenomén tzv. patické nálady, která předchází rozvoji formovaných bludů a je charakteristická pocitem, že je ve světě něco jinak a význam věcí se změnil.

Hlavní neurokognitivní podstatou aberantní salience je však její souvislost s učením, rozhodováním a adaptivním chováním. Význam pro učení spočívá zejména ve schopnosti přizpůsobovat své předpoklady tomu, jaký je rozdíl mezi očekávaným a skutečným výsledkem. Tento fenomén se v literatuře souhrnně nazývá jako predikční chyba (z angl. *predictive error*) (Schultz, 2016). Podrobněji je popsáno na obrázku 6. Ze schématu vyplývá, že čím lépe jsme schopni se z predikcí učit (upravovat je), tím lépe dokážeme predikovat, a tedy i tím lépe adaptujeme své chování na svět.



**Obrázek 6.** Učení na základě chyby v predikované odměně

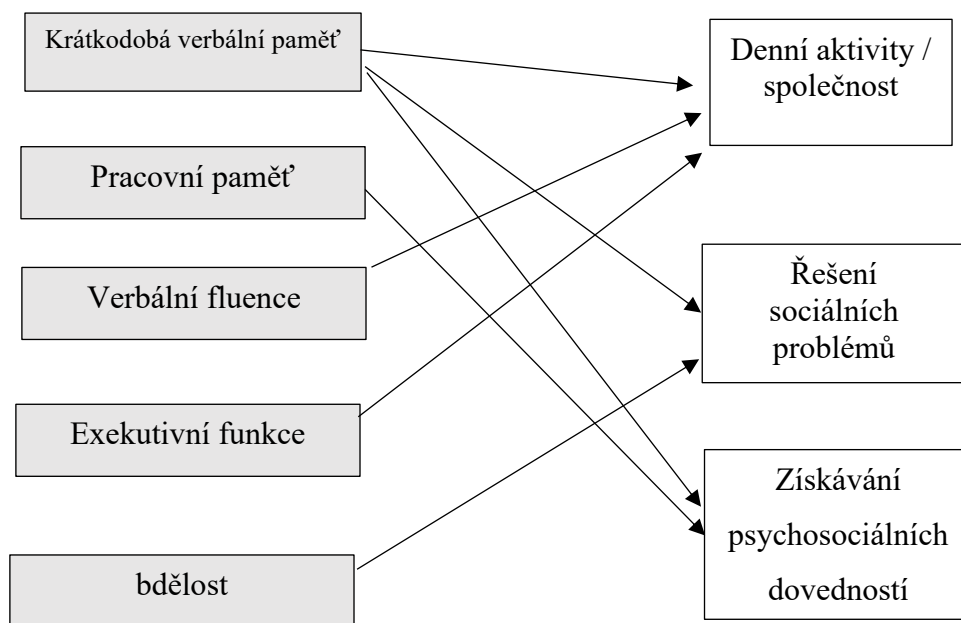
(upraveno a převzato podle Schultz, 2016)

Poruchy v predikční chybě u pacientů se schizofrenií jsou popsány v řadě studií a souvislost s aberantní salience a nadměrnou aktivací dopaminu ve ventrálním striatu je zřejmá (Boehme et al., 2015; Roiser et al., 2013). Úloha striatálního dopaminu v souvislosti s učením u zdravých jedinců spočívá v odměně na základě predikce. Při chaotické striatální aktivaci dochází k nadměrnému uvolňování dopaminu vedoucímu k odměňování neutrálních podnětů, to vede k poruchám v prediktivní chybě a zejména mění schopnost učit se. Pacienti se schizofrenií se dle této teorie učí z neutrálních podnětů, zatímco zdraví jedinci z podnětů

významných. Lze usuzovat, že tyto neurokognitivní změny vedou u pacientů k oslabené schopnosti adaptace a učení se z chyb. Respektive budou se učit jinak, než je tomu u zdravých jedinců. Bližší popsání tohoto fenoménu bohužel přesahuje obsah této práce. Zajisté by bylo na místě mu však věnovat v české literatuře více pozornosti.

## 2.2. Kognitivní poruchy u schizofrenie

Poruchy v kognitivních funkcích jsou jedním z charakteristických příznaků provázejících onemocnění. Jak jsme popsali v kapitolách výše, mohou být kognitivní poruchy přítomny již v dětství, nebo dojde k jejich exacerbaci v prodromálních fázích. Nejvýraznější jsou však kognitivní deficity v post-akutních fázích onemocnění (White et al., 2006). V souvislosti s onemocněním se uvádí pokles o 1-2 standardní odchylky v neuropsychologických testech oproti zdravé populaci (Palmer et al., 2009). Na rozdíl od dřívějších dob se kognitivní poruchy přesunuly do popředí vědeckého zájmu, a dokonce jsou dnes označovány jako jádrové příznaky schizofrenie. Jejich význam spočívá zejména v souvislosti s funkčními důsledky pro pacienty v běžném životě, které jsme znázornili na obrázku 7. Neurobiologicky se kognitivní symptomy spojují s dopaminovou hypoaktivitou v mezokortikální cestě, jak jsme popsali v kapitole 1.2.



**Obrázek 7.** Vztah mezi kognicí a funkcí v jednotlivých doménách

(přeloženo a volně upraveno podle Green et al., 2000)

V podkapitolách níže se budeme věnovat konkrétním kognitivním doménám, u kterých byl zjištěn pokles v souvislosti se schizofrenií. Nejprve si popíšeme změny v IQ skóru, neboť Wechlerův inteligenční test bývá standardem neuropsychologického vyšetření. Poté si popíšeme změny v exekutivních funkcích, pozornosti a pracovní paměti.

### **2.1.1 Intelligence**

K hodnocení intelligence se u pacientů se schizofrenií přistupuje zejména v rámci zjišťování celkové změny v kognici při porovnání s premorbidním stavem a změnou během nemoci. Často se pojem intelligence vztahuje zejména k Wechslerově inteligenční škále (WAIS), která nabízí jak performační, tak verbální skór. Alterace v IQ skóru ještě před vypuknutím onemocnění byla popsána u 25 % pacientů (Leeson et al., 2011). Vlivem nemoci se uvádí pokles až o 16,3 bodů oproti zdravým kontrolám. Kognitivní pokles byl zaznamenán u 70 % pacientů, zbylých 30 % zůstalo relativně ušetřeno (Fujino et al., 2017). U pacientů se schizofrenií se v souvislosti s IQ skórem referuje o skupinách s premorbidně nižším IQ, sníženým IQ vlivem nemoci (zejména u premorbidně vyššího) a o skupině s intaktním IQ. V longitudinální studii zjišťující kognitivní změny po vypuknutí první psychotické epizody se ukázala korelace mezi snížením IQ skóru, mírou závažnosti onemocnění a přítomností negativní symptomatiky (Leeson et al., 2011). Zjištěna byla také korelace vyššího IQ s delší dobou trvání neléčené schizofrenie. Spekuluje se tak, že osoby s vyšším IQ měly lepší strategie pro vyrovnání se s psychotickými příznaky a zůstávaly déle neléčeny (Amminger et al., 2015; Drake et al., 2000).

### **2.1.2. Exekutivní funkce**

Exekutivní funkce jako samostatnou jednotku je značně obtížné vymezit, jelikož se projevují až ve spojení s dalšími kognitivními funkcemi (např. pracovní paměti, pozorností, řečí). Existují názory, které samotnou existenci exekutivních funkcí popírají a vnímají ji spíše jako vědecký konstrukt. Poukazují také na to, že exekutivní funkce nelze lokalizovat pouze do frontálního laloku, jelikož je funkční jednotka velmi nepravděpodobná (spíše se hovoří o kognitivních sítích, zasahující i další struktury) (Kulišťák, 2003). Dnes se v odborné literatuře můžeme setkat s modelem exekutivních funkcí, který předpokládá tři základní složky: aktualizací funkci, funkci přepínání mezi mentálními obsahy a inhibiční funkci. Pro model bylo podstatné jeho vymezení od intelligence, zjištění aktivace specifických oblastí

mozku a zjištěné genetické zatížení. Exekutivní funkce bývají standardně psychologicky měřeny Wisconsinckým testem třídění karet<sup>25</sup>, Stroopovým testem, N-back testem aj.

Při měření výkonu ve Wisconsinckém testu třídění karet (WCST) se předpokládala větší chybovost a tendence k perseveračním chybám u pacientů se schizofrenií oproti zdravým kontrolám. Perseverační chyby by měly svědčit především o narušení přesunu pozornosti a inhibice (tedy o exekutivní dysfunkci). Vzhledem k tomu, že test zatěžuje také pracovní paměť, verze s vizuální nápovědou, která snižuje nároky na pracovní paměť, by měla vést u pacientů ke zlepšení ve skóru. (Hartman et al., 2003) zjišťovali rozdíl ve výkonu WCST u pacientů a kontrol ve výše zmíněných premisích, tedy i zda je u pacientů tendence k perseveracím. Mezi skupinou pacientů a zdravých dobrovolníků byl zjištěn významný rozdíl v celkovém výkonu ( $p=0.0002$ ). Větší tendence k perseveračním chybám se u schizofrenních pacientů nepotvrdila (typy chyb byly v obou skupinách nesignifikantní). A ani metaanalýza provedená (Li, 2004) nepodpořila domněnku o zvýšené perseverační chybovosti u schizofrenních pacientů. Zjistila se však souvislost s pracovní pamětí, jelikož pacienti podávali horší výkony při zvýšených nárocích na pracovní paměť v porovnání s kontrolami. Při zjišťování rozdílnosti chyb a výkonu ve WCST mezi schizofrenními pacienty a pacienty s bipolární afektivní poruchou nebyl zjištěn významný rozdíl, který by skupiny odděloval (Milas & Milas, 2019). Z výzkumů tak plyne spíše souvislost s poškozenou pracovní pamětí (zjištěno při modifikované verzi s nápovědou) a nediferencovanou chybovostí, která je statisticky mnohem významnější u pacientů se schizofrenií.

Při měření inhibičních složek exekutivních funkcí se ve výzkumech využívá Stroopův test, který odhalil významné deficity v inhibici u pacientů. Pro sníženou schopnost inhibiční kontroly svědčí delší reakční čas a větší chybovost u pacientů (Laurenson et al., 2015; Westerhausen et al., 2011). Vztah mezi sníženým výkonem v exekutivních funkcích měřeným psychologickými testy byl popsán i nálezem na zobrazovacích metodách. Konkrétně se prokázal hypometabolismus frontálních laloků při vyšetřování exekutivních funkcí v Testu cesty B (Horacek et al., 2006).

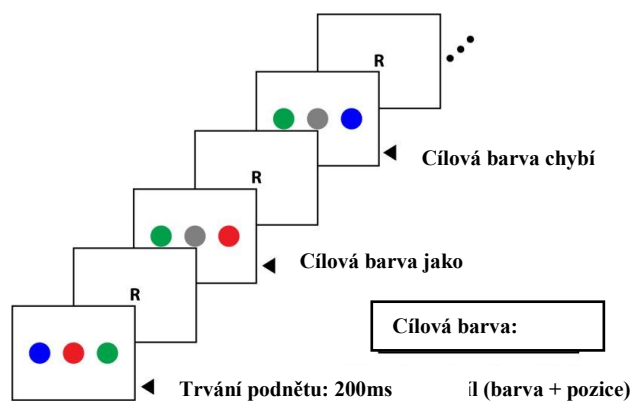
---

<sup>25</sup> Wisconsincký test třídění karet je někdy považován za hlavní test exekutivních funkcí u schizofrenie. Jeho princip spočívá ve správném přiřazení odpověďových karet (balíček cca 64) pod klíčové (4 karty). Proband se až při pokládání karet dozvídá, jestli je položil správně. Po 10 kartách je strategie experimentátorem změněna. Proband musí sám rozpoznat pravidlo klíčových karet a být schopen ho v průběhu flexibilně měnit. Lze také měřit přítomnost perseveračních odpovědí. Při testu se aktivuje prefrontální kortexu, parietální laloky a inferolaterální kortex (Svoboda et al., 2013).

## 2.1.2. Pozornost

Pozornostní deficit je popisován jako jeden z častých příznaků u schizofrenních pacientů. Výzkumy se většinou zaměřují na určitý aspekt pozornosti (např. tenancitu, přemísťování, distribuci). Využíváno bývá psychologických zkoušek jako GO/NO GO úloha, Stroopova testu<sup>26</sup>, ale také měření pomocí EEG a událost vázaných evokovaných potenciálů (event-related potentials, ERP).

Ve zkoušce GO/NO GO bývá popisován u pacientů pomalejší reakční čas a větší latence při reakci na stop signály, což bývá primárně přičítáno pozornostní poruše namísto poruše kontroly (Mohn & Torgalsbøen, 2018). Vysvětlováno bývá tzv. hyperfocusingovou teorií, která předpokládá silnější a užší zaměření pozornosti na centrální podnět a odfiltrování periferních, které se ukázalo jako statisticky významně lepší u schizofrenních pacientů než zdravých kontrol (Hahn et al., 2012; Kreither et al., 2017). Oproti tomu v úlohách náročných na střídání cílového podnětu pacienti selhávají. Dle této teorie tak není porucha pozornosti v selekci, jako ve schopnosti cílový podnět udržet při měnících se podmínkách. Objevují se také problémy s inhibicí irelevantních podnětů připomínající cílový jako je například odlišnost pouze v barvě (viz obrázek 8) (Sawaki et al., 2017).



**Obrázek 8.** Úloha k měření událostí evokovaných potenciálů (ERP)

(adaptováno podle Sawaki et al., 2017)

Úloha na obrázku 8 ilustruje zkoušku, při níž mají pacienti za úkol reagovat pouze na cíl dané barvy a pozice. Reakce na jakékoli jiné cíle je chybová. Pacienti se schizofrenií v úloze

<sup>26</sup> Stroopův test je považován za úlohu vyžadující správnou funkci selektivní pozornosti (a také exekutivních funkcí). Princip testu spočívá v interferenci pojmenování barvy inkoustu označující barvu jinou (červená, modrá, zelená) (Krivá et al., 2010).

často chybují pravděpodobně vlivem špatné inhibice reakcí na irelevantní podněty (Sawaki et al., 2017).

### 2.1.3. Pracovní paměť

Pracovní paměť bývá u pacientů se schizofrenií předmětem výzkumů velmi často. Je tomu tak i z důvodu častých poruch vyskytujících se nejen ještě před vypuknutím samotné nemoci, ale dokonce i u příbuzných prvního stupně (Hill et al., 2015). Poruchy v pracovní paměti jsou také spojovány s genetickými vlivy, a to zejména s homozygotním Val genotypem, který vede k menší prefrontální aktivaci<sup>27</sup> (Bertolino et al., 2006; Egan et al., 2001). Někdy se také vzhledem ke zjištěnému genetickému zatížení hovoří o pracovní paměti jako o možném endofenotypu<sup>28</sup> schizofrenie (Glahn et al., 2003).

Popsat pracovní paměť lze také dle jednotlivých složek rozlišených Baddleyem a Hitschem jako centrální exekutiva, zrakově-prostorový náčrtník, fonologická smyčka a epizodický buffer<sup>29</sup>. Zkoumat v psychologických úlohách odděleně jednotlivé složky samozřejmě nelze, ale volí se takové úlohy, které danou složku zatíží nejvíce. Například v úloze na číselné rozpětí (z angl. *digit span*) se předpokládá primární aktivita fonologické smyčky (zopakování slyšených čísel zaměstnává spíše fonologickou smyčku než exekutivní kontrolu). Dle některých studií se jeví u pacientů se schizofrenií fonologická smyčka intaktní (Barch & Smith, 2008). Naopak poškození se zjistilo ve zrakově-prostorovém náčrtníku, jehož funkce byla zjišťována úlohou na opožděnou odpověď (z angl. *delayed-response task*<sup>30</sup>). Zjištěny byly deficity v prostorové pracovní paměti i nezávisle na smyslové modalitě (např. hapticky) (Park & Holzman, 1992). Ve výzkumech se schizofrenními pacienty bývá konzistentně zjišťován deficit v centrálním exekutivním systému<sup>31</sup>, který je zodpovědný za rozličné funkce pracovní paměti jako je manipulace s obsahy, jejich interferenci a

---

<sup>27</sup> Jako důvod je uváděná biochemická aktivita genu pro COMT (catechol-O-methyl-transferázy), který ovlivňuje metabolismus dopaminu v prefrontálním kortexu. Prefrontální aktivita se ze zobrazovacích studií ukázala jako klíčová pro funkci pracovní paměti (Bertolino et al., 2006).

<sup>28</sup> Endofenotypem se rozumí funkční propojení mezi genetikou a klinickými projevy.

<sup>29</sup> Baddley a Hitch zjistili, že při plnění dvou rozdílných úloh zapojujících odlišné domény mohou být vykonávány simultánně jako jedna úloha (např. verbální a zrakově prostorové). Z toho usuzovali na odlišné složky pracovní paměti (Purves et al., 2018).

<sup>30</sup> Úloha opožděné odpovědi spočívá v expozici (zrakového/sluchového) podnětu. Po zmizení podnětu musí být proband schopen s několika sekundovým zpožděním lokalizovat umístění původního podnětu (Purves et al., 2018).

<sup>31</sup> Centrální exekutivní systém představuje manipulační složku pracovní paměti, zatímco kapacitní je ovlivňována fonologickou smyčkou a zrakově prostorovým náčrtníkem. Nezávislost manipulační a kapacitní složky byla experimentálně ověřena (James M Gold et al., 2018).

koordinaci. Lokalizován bývá do struktury dorzo-laterálního prefrontálního kortexu (DLPFC) (Barch & Smith, 2008).

## **2.2. Vznik kognitivního deficitu**

O vzniku a vývoji kognitivního deficitu se uvádí tři základní teorie: hypotéza o vývojové deterioraci (neurodegeneraci), hypotéza neurovývojového deficitu a hypotéza vývojového opoždění (Rodriguez Manchola et al., 2012).

Hypotéza o vývojové deterioraci byla vyslovena v podstatě již Kraepelinem při popisu schizofrenie jako dementia praecox. Více byla výzkumně rozpracována v zobrazovacích studiích realizovaných v 80. a 90. letech a na základě popisu postupného úbytku šedé a bílé hmoty a patologického rozšíření komor<sup>32</sup>. Závěry studií jsou však zpochybňovány, jelikož byly provedeny na malých vzorcích a s pouze krátkou dobou sledování. Nadto se označení „neurodegenerace“ nepovažuje za vhodné vzhledem k příbuznosti pojmu s demencemi. Od hypotézy vývojové deteriorace (neurodegenerace) se tak v současnosti spíše upouští (Anderson et al., 2010).

Dnes je nejvíce přijímána hypotéza o neurovývojové poruše, která předpokládá původ nemoci v poruchách vývoje centrálního nervového systému. Vysvětluje také přítomnost kognitivního oslabení a subtilních příznaků již v dětství. Nejčastěji se uvádí multifaktoriální působení na vývoj centrálního nervového systému (Owen et al., 2011). Jako rizikové se považují faktory jako infekce v průběhu prenatálního vývoje, porodní komplikace, traumatické vlivy v dětství včetně možného rizika při nákaze toxoplazmózou, které mohou zvýšit pravděpodobnost rozvoje schizofrenie (Fuglewicz et al., 2017). Jednoznačná etiologie však není známá a patofyziologické mechanismy se u jednotlivých nemocných budou lišit (Rund, 2018).

Hypotéza vývojového opoždění vychází z předchozí hypotézy o neurovývojové poruše. Sørensen a kolektiv (2010) v longitudinální studii zjistili opožděné dosahování vývojových milníků. Zejména u senzomotorického vývoje (zvedání hlavičky, lezení, sezení bez opory, chůze) byla zjištěna větší latence u dětí, které v dospělosti rozvinuly schizofrenii. Zjištěny byly i rozdíly v socio-emocionálním vývoji. U dětí s větším rizikem rozvoje schizofrenie byl

---

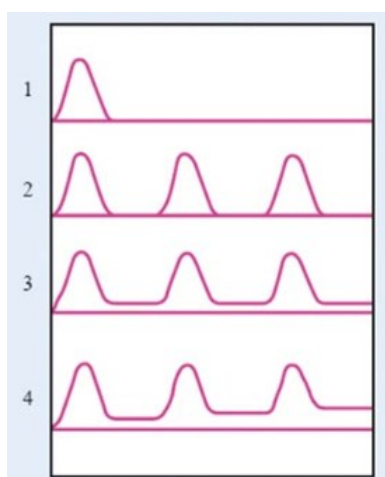
<sup>32</sup> Dnes bychom neurodegeneraci spojili s hypodopaminergním typem popsáným Chandem a kolektivem (2020).



v dětství opožděn rozvoj prvního úsměvu a ve věku 13-14 let byli hůře sociálně adaptovaní než vrstevníci (Schiffman et al., 2004; Sørensen et al., 2010).

### 2.3. Vývoj kognitivního deficitu

Vývoj kognitivního deficitu se dává do souvislosti s četností atak a celkové závažnosti onemocnění. Jak již bylo zmíněno výše, kognitivní deficit bývá někdy přítomen ještě před propuknutím onemocnění<sup>33</sup>. Uvádí se, že nejrizikovější, co se týče hloubky kognitivního deficitu, jsou pacienti s pomalu se rozvíjejícím onemocněním, v mladším věku a bez známých spouštěcích faktorů (stres, emoční krize). Naopak u akutnějšího začátku onemocnění je prognóza příznivější (Obereignerů et al., 2011). Obecně se uvádí čtyři varianty průběhu (viz obrázek 9). Ataky mohou odeznět s žádným nebo minimálním vlivem na kognici, se stabilním kognitivním defektem nebo vést po každé atace k dalšímu zhoršení kognitivních funkcí (Obereignerů et al., 2011).



1. První epizoda, žádné kognitivní poškození 13 %
2. Více epizod, žádné nebo minimální poškození 30 %
3. Poškození po první epizodě s následným příležitostným zhoršením symptomů 10 %
4. Prohlubující se poškození při každé exacerbaci symptomů 47 %

**Obrázek 9.** Znárodnění průběhu kognitivního poškození po atakách schizofrenie

(podle Obereignerů et al., 2011)

<sup>33</sup> Současne je třeba ale zdůraznit, že kognitivní deficit není ještě sám o sobě dostatečně specifický, jelikož se může vyskytnout i osob, které později rozvinou afektivní poruchu nebo u nich později žádná porucha nepropukne (Obereignerů et al., 2011).

## 2.4. Subjektivní vnímání kognitivních poruch pacienty se schizofrenií

V předchozí části jsme popsali kognitivní poruchy u schizofrenie především z objektivního pohledu současné klinické psychologie. Neméně důležité je však také zachycení subjektivního vnímání kognitivních deficitů pacienty samotnými, a tedy to, jakým způsobem je prožívají a hodnotí jako omezení ve svém životě. Porozumění tomu, jakým způsobem pacienti vnímají tyto poruchy, je důležité vzhledem k jejich motivaci při účasti v neurorehabilitačních programech (např. kognitivní trénink, stimulace).

Zájem výzkumníků o subjektivní vnímání kognitivních poruch vzrostl až v posledním desetiletí. Pozornost se věnuje již samotným prožitkům dysfunkcí před vznikem nemoci, jelikož právě ty jsou často pouze subjektivně zachytitelné a v behaviorálním chování se ještě výrazněji neprojevují. Pro tyto prvotní subklinické příznaky se používá termín „bazální symptomy“<sup>34</sup> a znamenají určitou neurobiologickou připravenost pro rozvoj budoucí psychózy. Jako nejvíce specifické pro rozvoj psychotického onemocnění se ukázaly subjektivní potíže právě v kognitivních funkcích. Těmito bazálními kognitivními symptomy se označují např. myšlenkové interference, zpomalené myšlení, myšlenková perseverace, narušená koncentrace aj. (Dorazilová et al., 2018). Subjektivní popis těchto fenoménů se může nicméně u jednotlivých pacientů lišit. Porucha soustředění může být například prožívána jako ztráta ovladatelnosti myšlenkových toků, vnucování vedlejších asociací aj. (Kuhnová, 2016).

V souvislosti se schizofrenií se jako jeden ze základních symptomů projevuje ztráta náhledu na nemoc. V poslední době se ukazuje, že ztráta náhledu na klinické symptomy (pozitivní a negativní příznaky) a na kognitivní symptomy (poruchy paměti, pozornosti, exekutivních funkcí), je zřejmě oddělená a jedná se o dvě různé modalit (Medalia & Thysen, 2010). Zda je na kognitivní poruchy zachován náhled, není jasné (Hodayoun et al., 2011). Nicméně existuje celá řada dotazníků a škál, které se zaměřují právě na subjektivně vnímané kognitivní poruchy u pacientů se schizofrenií. Mezi nejpoužívanějšími z nich můžeme zmínit Bonnskou škálu (Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms, BSABS), Frankfurtský dotazník potíží (Frankfurt Complaint Questionnaire, FCQ), Subjective Scale to Investigate Cognition in Schizophrenia (SSTICS) a řada dalších. Přestože tyto nástroje nejsou spolehlivě srovnatelné s objektivními neuropsychologickými nálezy, jejich využití

---

<sup>34</sup> Bazálními symptomy jsou myšleny nejen kognitivní, ale také narušení v oblasti percepce, emotivity, prožitku sebe a okolního světa (Dorazilová et al., 2018).

představuje přínos v porozumění subjektivním potížím pacienta a přizpůsobení následné péče. V České republice však nejsou příliš využívány a nebyla k nim provedena zatím žádná standardizace. V kvalitativním výzkumu uvedeném v empirické části této práci se budeme zabývat subjektivním vnímáním kognitivních změn před a během nemoci a následně po ní provedené intervenci. Z toho důvodu je pro nás podstatná základní představa o vnímání kognitivních deficitů u pacientů se schizofrenií a možnostech jejich standardizovaného popsání.

## **2.5. Neuroanatomické koreláty kognitivního deficitu**

Ke zjišťování neuroanatomických korelátů se používají nejčastěji zobrazovací metody, které dle míry mozkové aktivity lokalizují dané anatomické a funkční oblasti. V souvislosti s kognitivními poruchami u schizofrenie se často hovoří o hypotéze porušené konektivity mezi prefrontální kůrou a dalšími oblastmi mozku (Zhou et al., 2015). Usuzuje se na hypoaktivitu levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC), nižší aktivitu fronto-parietálního spojení<sup>35</sup> a talamickou<sup>36</sup> dysbalanci (Giraldo-Chica et al., 2017). U chronických průběhů onemocnění se však objevuje hypoperfúze i v jiných oblastech mozku (parietální lalok, část temporálního), zatímco hypofrontalita se jeví obdobná jak u chronických, tak u pacientů s první epizodou (Kanahara et al., 2009). Studie se shodují zejména na nedostatečné aktivitě prefrontálních oblastí v souvislosti s kognitivním deficitem, neurobiologicky zapříčiněnou hypoaktivitou v mezokortikální dopaminové cestě.

V souvislosti s exekutivními funkcemi se v zobrazovacích studiích uvádí jako významná aktivita laterální prefrontální oblasti (při příjmu aktualizačních informací), aktivace mediálního prefrontálního kortexu (při přepínání mezi mentálními obsahy) a orbitofrontálního kortexu (při inhibici). Porucha ve funkci některé z oblastí pak zřejmě zapříčiňuje kognitivní deficit měřitelný pomocí neuropsychologických testů (James M Gold et al., 2018; Narayanan et al., 2014). Z animálního výzkumu modelové schizofrenie za použití zobrazovacích a histochemických technik se zjišťovaly odchylky v behaviorálním chování v souvislosti s biologickými markery pro riziko vzniku schizofrenie. Z měření vyplynula hypofrontalita (oslabená neurotransmise a nižší spojení neuronů) a vyšší aktivita (hyperaktivita) vizuálního kortexu. V souvislosti s oslabením orbitofrontálního kortexu byly zjištěny behaviorální abnormality v rozhodovacím procesu při chování vedoucím

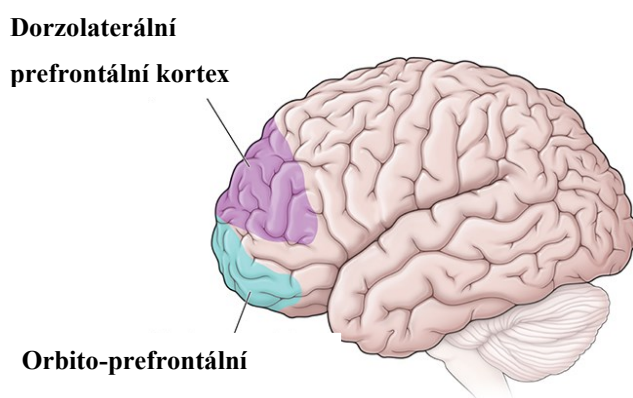
---

<sup>35</sup> Parietální kortex je považován funkčně za asociační a somatosenzorickou oblast (Mysliveček, 2009).

<sup>36</sup> Talamus je struktura v mezimozku s významnou funkcí přepojování vjemů z periferie (Mysliveček, 2009).

k okamžité odměně označovaném jako hyperflexibilní fenotyp (tzv. reward-sensitive). Autoři uvádí, že právě to může být jeden z prodromálních příznaků pojících se s vyšším rizikem a potenciální výskytem závislostního chování před první atakou. Uvádí se tak hypotéza, že frontální hypoaktivita spojená s hyperflexibilním fenotypem a vizuální hyperaktivitou může být prodromálním biomarkerem schizofrenie (Kaneko et al., 2017). Výzkum však v poslední době směřuje spíše ke zjišťování odchylek komplexní neuronové sítě vedoucí k příznakům schizofrenie nežli hodnocení stupňů hypofrontality.

Zajímavé je také zjištění, že snížená aktivita fronto-parietální oblasti byla popsána i u potomků pacientů se schizofrenií. I to může vypovídat o genetickém vlivu na vývoj mozku a vyšší zranitelnosti k onemocnění (Diwadkar et al., 2011; Zhou et al., 2015).



**Obrázek 10.** Lokalizace dorzolaterální prefrontální a orbito-prefrontální oblasti

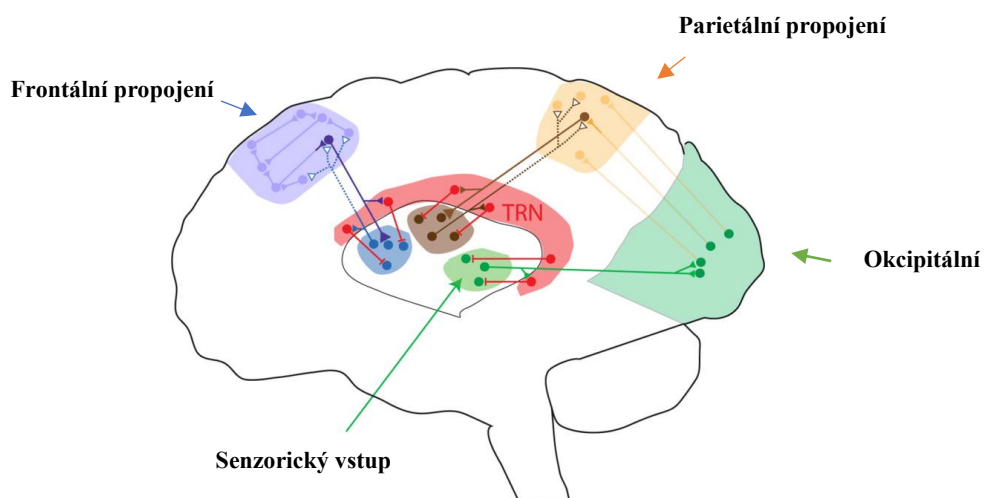
(převzato podle: Psychneuro, 2020)

Do souvislosti s kognitivními poruchami bývá dáváno také prefrontální a talamické spojení<sup>37</sup> (obrázek 11), které se ukázalo snížené u pacientů se schizofrenií a korelovalo se zhoršenou pracovní pamětí (nekorelovalo s kognitivní flexibilitou a inhibicí). Zjištěna byla také souvislost mezi poruchami pozornosti a narušeným spojením mezi frontálním kortexem, levým talamem a zrakovou kůrou (Yamamoto et al., 2018). V této souvislosti se někdy hovoří o talamické dysbalanci (Giraldo-Chica et al., 2017). Uvažuje se tak o talamu (zejména

---

<sup>37</sup> Talamus je dáván do souvislosti s přepojováním řady funkcí, mimoto ovlivňuje stavy bdělosti, vegetativní reakce a emoce. Uvažuje se o poruše přepojování informací jako jedním mechanismů stojícím za schizofrenní symptomatikou (Myslivoček, 2009).

strukturu centrální kontrolní jednotky TRN, obrázek 11) jako o endofenotypu u schizofrenie. Vedle zobrazovacích studií byly zjišťovány také strukturální abnormality u pacientů post-mortem. Z metaanalýzy vyplynula spíše inkonzistence dosavadních výsledků ve strukturální abnormalitě talamu jako celku. Konzistentní nálezy byly zjištěny jen u jedné části talamu (pulvinaru) (Dorph-Petersen & Lewis, 2017). Výzkum v této oblasti tak stále ještě čeká na jednoznačné nálezy a větší propojení s kognitivní symptomatikou.



TRN – centrální kontrolní jednotka, má vliv na arousal a zejména pozornost.  
Talamus zahrnuje spojení s frontálním (modrá), parietálním (žlutá) a okcipitálním (zelená) lalokem.

**Obrázek 11.** Úloha talamu v přepojování somatosenzorických vjemů

(přeloženo a upraveno podle Krol et al. 2018)

### **3. Kognitivní remediace u schizofrenie**

V předchozích kapitolách jsme popsali onemocnění schizofrenie obecně a následně se věnovali také podrobně popisu neurokognitivních změn s onemocněním spojených. V této kapitole se zaměříme na představení kognitivních tréninků v rámci kognitivní remediace.

#### **3.1. Vymezení pojmů: kognitivní trénink, remediace a rehabilitace**

V souvislosti s vymezením kognitivního tréninku se můžeme setkat s řadou příbuzných a překrývajících se pojmů. Vymezení pojmů se také liší dle zdroje. Klucká a Volfová (2009) definují kognitivní trénink jako procvičování kognitivních schopností za cílem jejich udržení (nevyplývá tedy, že by byl prováděn v rámci již přítomných kognitivních poruch, ale spíše jako profylaxe). Kognitivní rehabilitaci vymezují jako přístup vedoucí k nápravě již poškozených kognitivních funkcí. Jako nadřazený vymezují pojmem neurorehabilitace označující komplexní péči o osoby s těžkým poškozením mozku zahrnující veškeré terapeutické přístupy (od fyzioterapie k logoterapii aj.). Diamant a Vašina (1998) naopak definují kognitivní trénink jako zaměřený primárně na zmírnění již existujících kognitivních deficitů. V zahraniční literatuře je široce používán také pojem kognitivní remediace, který znamená převážně nápravu a posilování jednotlivých deficitních oblastí a zahrnuje také kognitivní trénink (Rodriguez Manchola et al., 2012).

V této kapitole budeme používat pojem kognitivní trénink především ve významu označujícím procvičování a nápravu nemocí získaného deficitu v kognitivních funkcích. Pojem kognitivní remediace používáme k označení širšího přístupu (například různé druhy kognitivního tréninku). A pojem rehabilitace jako nadřazený pojem, pod něž může spadat i mnoho multidisciplinárních přístupů vedoucí zejména k obnově psychického, fyzického a sociálního fungování pacienta. Název kapitoly „kognitivní remediace u schizofrenie“ je zvolen z důvodu, že se budeme primárně soustředit na představení rozličných tréninkových metod ke zmírnění kognitivních deficitů u schizofrenních pacientů.

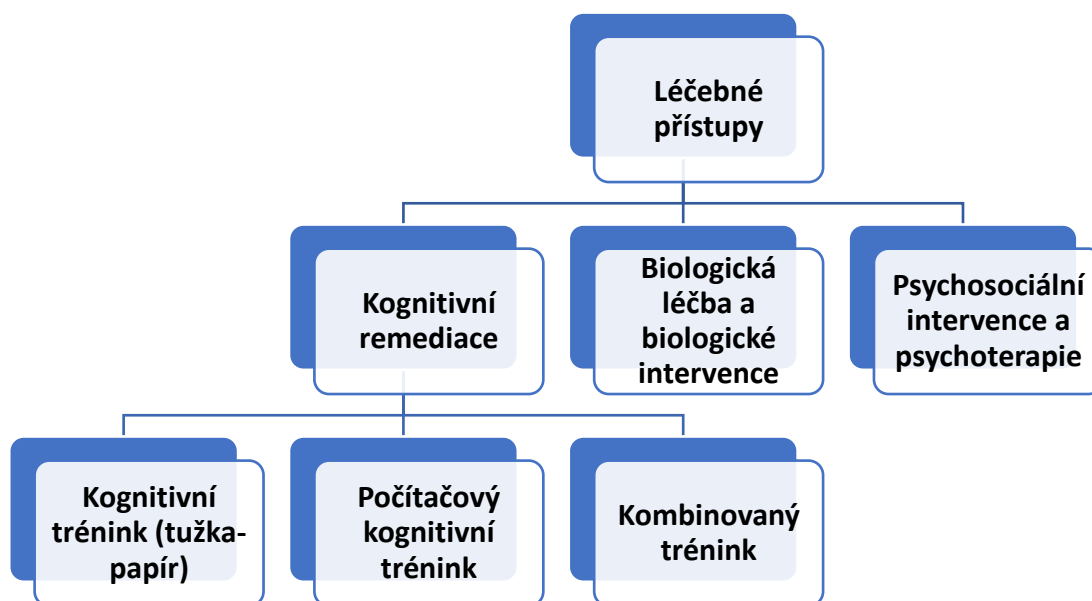
#### **3.2. Rozdělení přístupů ke kognitivní remediaci**

Kognitivní tréninky lze dělit na základě řady kritérií: na individuální a skupinové, dle množství současně trénovaných funkcí na komplexní a jednoduché, dle přístupu zdolanahtu (bottom-up) a shora-dolů (top-down). Pro přístup zdola nahoru je typické velké množství úloh s postupně zvyšující se obtížností k tréninku jedné kognitivní funkce, nebo procesu. Přístup shora-dolů naopak od počátku pracuje s komplexními úlohami, které

předpokládají zapojení mnoha kognitivních funkcí současně (např. program NEAR, který dále v textu stručně popíšeme). Výhodou top-down přístupu je důraz na simulaci úloh běžného života, a tudíž jeho ekologickou validitu (Nuechterlein et al., 2014). Twamley a kolektiv (2003) rozdělil kognitivní tréninky do čtyř kategorií: automatizované úkoly, strategicky orientované úkoly, počítačové automatizované úlohy a počítačově podporované strategické úlohy. Zvažována byla také kategorie environmentálních tréninků.

Pilar a kolektiv (2010) dělí tréninky dle přístupu buď s cílem posílit kognici na restorativní, nebo s cílem vytvořit náhradní strategie (tzv. kompenzační trénink). Restorativní přístup vychází z předpokladu, že danou poruchu kognice je možné znovu obnovit a posílit. Kompenzační trénink toto nepředpokládá a pracuje spíše s tvorbou náhradních strategií a využití kompenzace jiných kognitivních funkcí (Slámová, 2019). Kompenzační a restorativní strategie v rámci kognitivní remediaci jsou známi již dlouho, mezi prvními je popsal Lurija na počátku 20. století.

V souvislosti s kognitivní rehabilitací bývá také někdy zmiňován holistický přístup, který byl vytvořen Kurtem Goldsteinem na počátku 20. století (primárně u neurologických nálezů při traumatických poranění hlavy). Vyznačuje se zejména přístupem, který nestaví pouze na kognitivním selhávání vedoucím k funkčnímu selhání, ale zdůrazňuje i vliv osobnostní a afektivní. Při remediaci nestaví pouze na kognici, ale zdůrazňuje i nutnost vhodného uspořádání prostředí, které by minimalizovalo selhávání a vytváření kompenzačních mechanismů. Obohacuje tak někdy jednostranný pohled na remediaci, jako čistě kognitivní, ale přidává také složku osobnostní a sociální (Ben-Yishay & Diller, 2011). Zjednodušené shrnutí léčebných přístupů uvádíme na obrázku 12.



**Obrázek 12.** Stručné znázornění léčebných přístupů s důrazem na kognitivní remediaci  
(adaptováno a volně upraveno podle Rodriguez Manchola, 2012)

### 3.3. Podmínky a faktory vstupující do kognitivního tréninku

Výsledky kognitivního tréninku jsou ovlivňovány řadou vstupujících faktorů. Diamant a Vašina (1998) mezi takové řadí například situaci před poškozením (premorbidní úroveň, životní styl), osobnostní faktory (motivace, sebereflexe, houževnatost) a faktory v okolí pacienty (rodina, zaměstnání).

Za klíčový faktor při kognitivní remediaci je považována neuroplasticita, která je popisována jako schopnost mozku vytvářet nová spojení a stávající obnovovat (Kulišťák, 2003). Někdy se hovoří také o kortikální reorganizaci, která se vyskytuje při učení nebo tréninku, pokud jsou neurony vystaveny dlouhodobé aktivaci. Neurobiologicky se při plasticitě uplatňuje glutamátová kaskáda, kyselina gama-aminomáselná (GABA), noradrenalin, systém oxidu dusnatého a aktivita astrocytů. Míra a schopnost neuroplasticity je značně individuálně odlišná a v průběhu života se mění (Horwitz et al., 2013). Popsán je výrazný vliv věku, kdy u mladších osob je větší schopnost neurogeneze než ve starším věku a obecně dochází i k lepšímu zotavování. Rozdíly v plasticitě vázané na pohlaví nebyly prokázány, přestože mezi muži a ženami jsou výrazné neurobiologické a hormonální rozdíly. Zjištěny byly rozdíly také například v hustotě dendritů. Dále častější bilaterální rozložení řečových schopností u žen by mohlo svědčit o lepší možnosti zotavení v řečové oblasti než u mužů,



vzhledem k teoretické lepší možnosti kompenzace. Uvažuje se také o vlivu progesteronu, který nejspíš ovlivňuje růst neuritů, tvorbu myelinové pochvy a regulaci GABA-receptorů (Catenaccio et al., 2016; Horwitz et al., 2013). V neposlední řadě také kognitivní rezerva a úroveň dosaženého vzdělání je popisována v souvislosti s lepšími předpoklady k úspěšné kognitivní remediaci (Horwitz, 2013).

### **3.4. Klasické kognitivní tréninky**

Pod pojmem klasický kognitivní trénink rozumíme zejména takový, který je realizovatelný jen za pomoci tužka-papír. Stručně si uvedeme některé z těch přístupů včetně jejich zjištěné efektivity.

Klasický kognitivní trénink za pomoci tužka-papír představili ve své studii například Wykes a kolektiv (2007), který se v kognitivním tréninku soustředil na zlepšení ve zpracování informací. Trénink zahrnoval celkem tři principy: učení se novým postupům zpracování informací, individuální terapii a procvičování úloh, převedení kognitivních zlepšení do skutečného světa. Měřeny byly zejména změny v kognitivní flexibilitě, plánování a pracovní paměti. Probandi absolvovali celkem 40 setkání s kognitivním tréninkem. Pozitivní změny byly zjištěny ve všech tří měřených oblastí (efekt byl slabý až střední) (Wykes et al., 2007). Další přístup popsali Olbrich a Mussgay (1990), kteří využívali zejména trénování pomocí různorodých úloh například na sčítání a odčítání, řazení čísel dle pravidel, propojování číslic a symbolů, překreslování předmětů aj. Úlohy měly trénovat aritmetické dovednosti, usuzování, zrakově-prostorové a paměťové schopnosti. Dle studie byly zlepšeny zejména oblasti vyžadující flexibilní zpracování, identifikaci (znaků) a základní matematické operace. Jedná se tedy zejména o techniku drilu a je otázkou, nakolik jsou takto získaná kognitivní zlepšení přenositelná i do běžného života (tj. jakou mají ekologickou validitu).

### **3.5. Počítačové kognitivní tréninky**

Kognitivní trénink se neomezuje jen na tužku-papír, ale vznikla také řada počítačových programů, které se systematickému tréninku kognitivních funkcí věnují. Jedním z nich jsou programy: PSS CogRehab, program NEAR (*The Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remedation*) a v neposlední řadě také program RehaCOM. Za myšlenkový základ počítačových kognitivních tréninků lze označit 80. léta 20. století, kdy byly položeny myšlenkové základy k programu PSS CogRehab a RehaCOM (Bracy et al., 1985).

Rozdíl v efektivitě počítačových tréninků oproti standardním tužka-papír se nenašel (Rodriguez Manchola et al., 2012). Naopak počítačové tréninky představují značnou výhodu v minimální zátěži na administrátora, interaktivitě, možnosti flexibilně modulovat jednotlivé parametry a přesným zaznamenáváním výkonu probanda. Vybrané počítačové kognitivní tréninky si blíže popíšeme.

PSS CogRehab je program zahrnující celkem 8 modulů s 64 úlohami zaměřenými na kognitivní funkce jako jsou vizuální prostorová orientace, pozornost, paměťové funkce, komplexní úlohy. V České republice byl výzkumný projekt s tímto programem spuštěn v roce 2002 u pacientů se schizofrenií. Trénink probíhal vždy 3x týdně po dobu 8 týdnů s postupně zvyšující se úrovní obtížnosti. Zjištěn byl pozitivní vliv na kognitivní funkce a zejména zlepšení v pracovní paměti (Preiss & Kučerová, 2006; Rodriguez Manchola et al., 2012).

Studie dokládají také efektivitu kognitivního tréninku RehaCOM, kterému se podrobněji věnujeme v empirické části práce v metodách. Ve zkratce je RehaCOM používán na celou řadu diagnóz (např. při roztroušené skleróze, poranění mozku). U pacientů se schizofrenií byl zjištěn vliv v modulech na pozornost, pracovní paměť a učení, řešení problémů (García-Fernández et al., 2019).

Příkladem kognitivního tréninku s přístupem shora-dolů je počítačový program NEAR. Program zahrnuje komplexní úlohy spíše než jednotlivé specializované moduly. Vychází také z předpokladu, že lidé se učí nejvíce a nejrychleji pokud jsou motivováni a učení je baví. Dále vychází ze simulací přizpůsobených reálnému životu. Z výzkumu plynou slibné výsledky, jelikož u probandů bylo zjištěno zlepšení v pozornosti, rychlosti zpracování informací a verbální paměti (Medalia & Freilich, 2008).

Za pozornost stojí také počítačově-asistovaný kognitivní trénink vytvořený (Nuechterleinem a kolektivem (2014) na Kalifornské univerzitě v Los Angeles. Kognitivní trénink je šit přímo na míru pacientům (zejména s první psychotickou epizodou). Jeho předností je integrace top-down a bottom-up přístupu. V počítačovém tréninku pacienti prochází jednotlivými fázemi. Dostávají se tak od tréninku základních kognitivních funkcí až po komplexní trénování. Jako příkladem z fáze I. základní části je úloha na pracovní paměť, kdy si mají probandi zapamatovat objekty včetně barvy a umístění a následně je úkolem si je vybavit. Při fázích II. a III. jsou aplikovány úlohy top-down, které zdůrazňují komplexnost a odrážejí fungování v běžném životě. Často se jedná o simulace připomínající herní prostředí (př.

komplexní úloha, v níž je proband detektivem a jeho úkolem je dotazovat se svědků a cestovat po různých lokacích) (Nuechterlein et al., 2014).

### **3.6. Kombinované a komplexní kognitivní tréninky**

Mezi komplexní a kombinované tréninky kognice se řadí program Cognitive Enhancement Therapy (CET). Přístup kombinuje počítačový trénink s dalšími navazujícími metodami. Přístup CET staví především na rozvoji sociálních kompetencí a zvládnutí jednotlivých vývojových milníků. Předpokládá, že kognitivní funkce se rozvíjí v souvislosti s překonáváním vývojových fází (např. flexibilita myšlení, abstrakce) a jsou úzce spojené se sociálními kompetencemi. V prvním kroku se trénují především ne-sociální kognitivní funkce, které mají tvořit základ pro zlepšení v sociálních kompetencích. Trénink je v této fázi zaměřen zejména na pozornost, paměť a řešení problémů. K trénování daných kognitivních funkcí se využívá počítačového softwaru (Ben-Yishay rehabilitation program), původně určeného k rehabilitaci pacientů po úrazech hlavy. Další část intervence pokračuje v malých skupinách a hlavním cílem je nácvik sociálních dovedností (Hogarty & Flesher, 1999). CET se ukazuje jako účinná metoda zejména při dlouhodobém aplikování. Z výsledků studie plynulo zlepšení v rychlosti zpracování informací oproti kontrolní skupině bez CET intervence (Hogarty et al., 2004).

Další variantou kombinovaného tréninku, která se zaměřuje především na trénink kognitivních funkcí v rámci fungování pacientů v běžném životě, je Trénink kognitivní adaptace (CAT, *Cognitive Adaptation Training*). Obsahuje části jak kognitivně-behaviorální, tak také složku prostředí. Založen je na podpoře kompenzačních strategií připravených na míru prostředí klienta a obsahuje například úpravu prostředí, vytvoření check-listů, kalendářů apod. (Draper et al., 2009). Nejde však o kognitivní trénink v námi definovaném slova smyslu.

Komplexnější přístup představuje také program integrované psychologické terapie schizofrenie (ITP, *Integrated Psychological Therapy for Schizophrenia*), který je založen zejména na skupinové terapii a tréninku interpersonálních dovedností, jelikož předpokládá úzký vztah mezi kognitivními a sociálními dovednostmi. Nejprve se trénují základní kognitivní funkce jako pozornost, paměť a vnímání. Teprve poté se přechází k trénování sociálních dovedností, které mají zlepšovat i fungování pacienta v běžném životě (Roder et al., 2011). Opět se ale nejedná o vyloženě kognitivní trénink, ale spíše terapii.

### **3.7. Efektivita kognitivního tréninku u pacientů se schizofrenií**

Přestože většina přístupů, které jsme výše popsali, ve svých studiích reportují lepší výsledky u pacientů, kteří podstupovali trénink oproti kontrolní skupině bez tréninku, je nutné hledat také odpovědi na efektivitu v širším smyslu. Rodriguez Manchola (2012) ve své disertační práci zmiňuje, že je nutné zvažovat dlouhodobost efektu, možné prediktory úspěšnosti (tedy koho je možné do intervence zahrnout) a ekologickou validitu kognitivních tréninků. Odpovědi na tyto otázky jsou nesnadné.

Často se ve studiích setkáváme s měřením efektivity tréninku pomocí kognitivních testů, které svým výsledkem ještě nemusí vypovídat o přenositelnosti do běžného života. Obecně jsou s výsledným lepším psychosociálním fungováním pacientů spojeny spíše tréninky zaměřené na učení se strategiím a novým metodám, než tréninky založené na drilu (Medalia & Saperstein, 2013).

Co se týče dlouhodobosti efektu, není k dispozici dostatek studií, které by dlouhodobý vliv prokázaly. Z dostupných studií u jednotlivých tréninků popsaných výše zatím vyplývá, že kognitivní trénink má potenciál k dlouhodobějšímu vlivu na remediaci a lepší psychosociální fungování pacientů (Wykes et al., 2007).

Zjišťován byl i vliv kognitivních tréninků na negativní symptomatiku onemocnění. V provedené recentní metaanalýze Cella a kolektivem (2017) byl zjištěn slabý až střední efekt na úbytek negativních symptomů. Vychází se z předpokladů, že lepší kognitivní fungování umožňuje pacientům lépe dosahovat cílů, což by se teoreticky mohlo odrážet ve změně v negativních symptomech.

Při hledání odpovědi na otázku, zda je některý trénink (program) efektivnější, se zjistila nezávislost na typu kognitivního tréninku (délka, metoda) a výsledného efektu (Rodriguez Manchola et al., 2012). Zda je možné efekt tréninku generalizovat a převést do běžného života by mělo odrážet lepší socioekonomické fungování pacienta. To je ale často obtížně měřitelné a mnohdy je vliv tréninku spíše subjektivní.

## **4. Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS)**

V této kapitole si blíže představíme metodu transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS), která je předmětem našeho výzkumu v empirické části. Ještě předtím si stručně popíšeme přehled neurostimulačních metod, abychom mohli tDCS zasadit do tohoto kontextu. K porovnání s tDCS se blíže seznámíme s transkraniální stimulací střídavým proudem (tACS) a repetitivní magnetickou stimulací (rTMS). U tDCS se zaměříme na bližší popis principu, metod aplikace a současného využití.

### **4.1. Přehled neurostimulačních metod**

Neurostimulačních metod dnes existuje celá řada a dělit je můžeme dle řady různých hledisek. Nejčastěji se setkáme s rozdělením podle míry invazivity, místa aplikace a případně konvulzivity či nekonvulzivity. Invazivní metody bývají zaváděny přímo do regionu příslušného nervu (např. do periferních nervových zakončení při léčbě neuropatické bolesti). Neinvazivní metody jsou zpravidla pouze povrchově přikládány na definovanou oblast (např. elektrody tDCS). Dle místa aplikace se metody dělí na periferně zaváděné podkožní elektrody přímo na daný nerv, na epidurální vedoucí k provazcům míšním či subdurální při mozkové stimulaci (Fricová & Rokyta, 2013). Konvulzivní metody jsou takové, které vedou k vyvolání indukovaných epileptických záchvatů (např. elektrokonvulzivní terapie). V této kapitole uváděné stimulační metody jsou řazeny mezi nekonvulzivní (Reti, 2015). Stručný přehled rozdělení stimulačních metod uvádíme v tabulce 6.

## 1. Invazivní stimulační metody

- PNS – periferní nervová stimulace
- SCS (*spinal cord stimulation*) – stimulace anterolaterálních a zadních kořenů míšních
- DBS (*deep brain stimulation*) – hluboká mozková stimulace
- MCS (*motor cortex stimulation*) – stimulace motorické mozkové kůry
- Vagová stimulace

## 2. Neinvazivní stimulační metody

- rTMS (*repetitive transcranial magnetic stimulation*) - repetitivní transkraniální magnetická stimulace
- tDCS (*transcranial direct current stimulation*) - transkraniální stimulace stejnosměrným proudem
- tACS (*transcranial alternating current stimulation*) - transkraniální stimulace střídavým proudem

**Tabulka 6.** Přehled neurostimulačních metod

(upraveno podle Fricová & Rokyta, 2013)

Vždy se preferuje v první řadě aplikace neinvazivních metod. Invazivní metody bývají indikovány tam, kde neinvazivní nemají žádaný efekt a užitek metody pro pacienta předčí její invazivitu. Aplikovány jsou především v případě chronické nenádorové bolesti, kdy mohou být využívány jak periferní, tak centrální stimulace. U neuropsychiatrických onemocnění se z invazivních metod využívá hlubková mozková stimulace (DBS, *deep brain stimulation*), a to především ke zmírnění příznaků farmakorezistentní deprese (Dandekar et al., 2018). K stejnému účelu bývá užíváno i vagové stimulace (Carreno & Frazer, 2017). Stimulace motorické mozkové kůry se používá často při pyramidových příznacích Parkinsonovy nemoci (Lavano et al., 2017).

Neinvazivní metody nabízí mnohem širší využití, než jak je tomu u invazivních metod. Jejich výhodou je bezpečnost, absence neurochirurgického zákroku a možnost dlouhodobého využití. U neuropsychiatrických onemocnění je využíváno především repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) a transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS). Setkat se můžeme i s transkraniální stimulací střídavým proudem (tACS).

Vzhledem k rozsahu a zaměření diplomové práce si jen velmi stručně představíme metodu tACS a rTMS a dále se budeme věnovat převážně tDCS.

#### **4.1.1. Transkraniální stimulace střídavým proudem (tACS)**

Transkraniální stimulace střídavým proudem funguje na odlišném principu, než jak je tomu u stimulace stejnosměrným proudem. Zatímco tDCS je cílená na modulaci neuronální excitability, tak tACS dokáže specificky zvýšit či snížit oscilaci (frekvenci EEG měřitelných vln) a je možné cílit na konkrétní neuronovou síť. Neurony jsou působením střídavého proudu nuceny oscilovat od klidového potenciálu směrem k mírně depolarizovanému až k mírně hyperpolarizovanému stavu. U neuropsychiatrických onemocnění se předpokládá deficit zapříčiněný porušenými neuronálními sítěmi, které by právě stimulace tACS měla ovlivňovat (Fröhlich et al., 2015; Uhlhaas & Singer, 2012). Doporučuje se využití tACS tam, kde se cílí spíše na komplexní ovlivnění frekvencí neuronových sítí než na konkrétní mozkové oblasti. Naopak tDCS je preferováno tam, kde je cíleno na určitou konkrétní mozkovou oblast, spíše než na oscilace neuronových sítí.

#### **4.1.2. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS)**

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) je často využívanou metodou u neuropsychiatrických onemocnění. Aplikace faradayovských proudů k neurostimulaci pomocí rTMS je o něco starší než aplikace galvanických proudů u tDCS. První experimentální využití u lidí je popsáno z roku 1874 Robertsem Bartholowem. Jednalo se však o stimulaci aplikovanou přímo na kortex přes poškození skalpu. Technický pokrok umožnil aplikaci elektrické stimulace přes nepoškozený skalp až v roce 1954 a i tehdy se jednalo o bolestivou metodu, která nebyla široce akceptovatelná. Až vznik transkraniální magnetické stimulace roku 1985 umožnil skutečně neinvazivní a bezbolestný přístup (Reti, 2015).

Princip rTMS spočívá v principu elektromagnetické indukce, kdy dochází v okolí cívky s proměnlivým elektrickým proudem k indukovanému magnetickému poli, které vytváří sekundární elektrický proud ve vodičích nacházejících se v blízkosti (vodič je například i mozek). Indukovaný sekundární proud je poté opačné polarity k proudu primárnímu (Ustohal, 2010). Sekundárně indukovaný elektrický proud působí na membránách neuronů ke vzniku synchronizované depolarizace dipólů. Nejedná se jen o lokální efekt, ale ovlivněny jsou i rozsáhlé propojené oblasti. Působení může být jak excitační, tak inhibiční

v závislosti na frekvenci. Frekvence je udávána počtem pulzů za sekundu. Za nízkofrekvenční je považován inhibitor o frekvenci do 1 Hz, za vysokofrekvenční excitátor od frekvence 1 Hz. Dalšími parametry jsou síla intenzity impulzů, jejich délka a délka pauz mezi nimi (tzv. intra-train) (Ustohal, 2010).

Využíváno bývá rTMS jak k léčebným, tak k diagnostickým a výzkumným účelům. Indikační použití zahrnuje široké spektrum onemocnění (např. chronickou bolest, depresi, obsedantně-kompulzivní poruchu, tinnitus, schizofrenii, závislostní chování) (Lefaucheur et al., 2017). Nejvíce využívána byla však doposud při léčbě deprese. Uváděný je pravděpodobný mechanismus působení na náladu přes změny hladin neurotransmiterů (zejména dopaminu) (Ustohal, 2010). U schizofrenie bývá nejčastěji cíleno na temporoparietální oblast s nízkofrekvenční stimulací (do 1 Hz), a to zejména k ovlivnění audiovizuálních halucinací.

Efektivita rTMS při využití u sluchových halucinací je popisována s velikostí účinku od 0,4 do 1 v závislosti na konkrétní studii (Lefaucheur et al., 2014). Při zjišťování vlivu na ostatní symptomy schizofrenie se nenašla dostatečná velikost účinku (Slotema et al., 2014). Efekt na zlepšení negativních symptomů u schizofrenie nijak vědecky podložen a ze studií plynou spíše heterogenní závěry, popřípadě jsou vzorky malé (Dougall et al., 2015).

#### **4.2. Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS)**

Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) patří mezi neinvazivní stimulační metody. Z historického pohledu lze jako úplně první aplikaci galvanických (tj. stejnosměrných) proudů uvést boloňského lékaře, který proudy aplikoval v roce 1801 při léčbě melancholických pacientů (Parent, 2004). Za oficiální použití tDCS je považována až studie provedená Bidmanem z roku 1964, který popsal změnu excitace neuronů v senzomotorickém kortexu u myši, která přetrvávala i několik hodin po ukončení stimulace (Reti, 2015). Následovaly studie aplikující stejnosměrný proud u depresivních pacientů i zdravých dobrovolníků s částečně kladnými výsledky (Reti, 2015). Poté byla metoda až do počátku 20. století téměř zapomenuta. Znovuobjevení pravděpodobně souviselo s rozvojem zobrazovacích metod (především fMRI a PET), umožňující mapovat přibližnou lokalizaci kognitivních funkcí a také se vzestupem technických možností lépe konstruovat stimulační zařízení (Reti, 2015). Dnes se jedná o biologickou metodu se zjištěným vlivem na mozkovou aktivitu a možným potenciálem ovlivnit neuropsychiatrické poruchy.



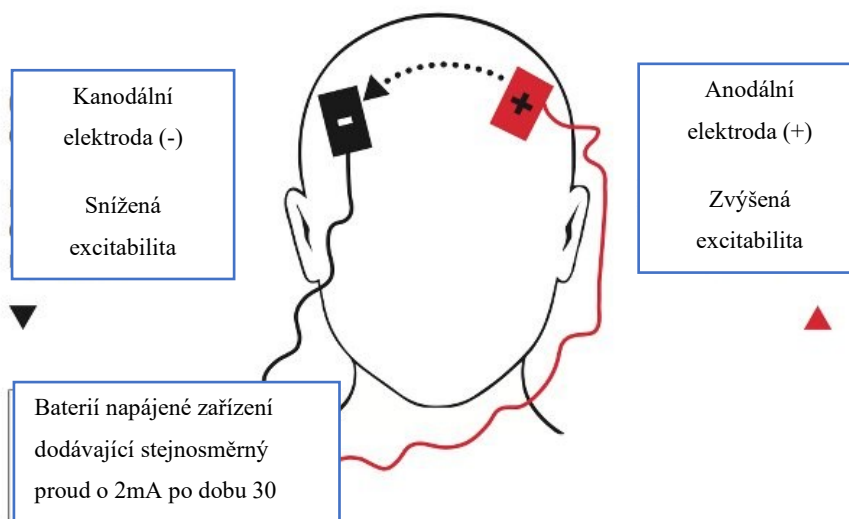
### 4.2.1. Princip tDCS

Princip transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) spočívá v nepřerušovaném toku stejnosměrného proudu od pozitivní anody k záporné katodě (viz obrázek 13). Od střídavého proudu se odlišuje tím, že nemění v průběhu toku směr a tím pádem neosciluje. Pod anodou dochází ke zvýšení neuronální excitability a synapse se depolarizují. Pod katodou naopak ke snížení excitability a hyperpolarizaci. Dle toho dělíme na anodální a katodální typ stimulace<sup>38</sup> (Nietsche & Paulus, 2000). Efekt stimulace je závislý na mnoha proměnných. Klíčovými jsou velikost a umístění elektrod, polarita stimulace, trvání a intenzita. Velikost elektrod ovlivňuje rozptyl proudu na tkáň a standardně bývá o rozměrech 25-35 cm<sup>2</sup>. Větší elektrody působí rozptýleněji, zatímco menší mají cílenější účinek (Rostami et al., 2013). Aplikován bývá nejčastěji proud o hodnotě 1-2 mA, který je dostatečně veliký k vyvolání neuronové excitability a zároveň nezpůsobuje nekrotické léze. Doba aplikace je obvykle mezi 10 až 30 minutami (<10 minut krátkodobá; > 10 minut dlouhodobá). Setkat se můžeme také s pojmy ramp-up (z angl. *vzestup*) a ramp-down (z angl. *sestup*), které označují dobu nutnou k dosažení požadované intenzity proudu (obvykle bývá v rozpětí 15-30 sekund) (Nietsche & Paulus, 2000). Při aplikaci stimulace je důležitá správná fixace elektrod tak, aby nedocházelo k posunům, které mohou ovlivnit změnu cílené oblasti. K fixaci se využívá elastických čepic ze síťoviny, neoprenových čepic nebo gumových pásků. Ke správné lokalizaci umístění elektrod bývá nejčastěji využíváno EEG bodů (standardní systém 10-20 bodů) (blíže popíšeme v kapitole o místech aplikace tDCS). Eventuálně se při hledání oblastí k umístění elektrod můžeme setkat s využitím magnetické rezonance mozku nebo navigačního systému (Lee et al., 2016; Mareš et al., 2019).

Výhoda tDCS oproti například často užívané rTMS je ve větší jednoduchosti aplikace a nižších pořizovacích nákladech. Zařízení je také snadno přenositelné a tím umožňuje i případné domácí použití.

---

<sup>38</sup> Dle Batsikadze a kolektivu (2013) ale nepanuje tak jednoznačná shoda a excitabilita souvisí spíše s intenzitou proudu. Při 1mA dochází k popsané polarizaci na anodální a katodální. Při zvýšení intenzity na 2mA působí údajně excitačně obě elektrody.



**Obrázek 13.** Mechanismus působení anodálních a katodálních elektrod

(adaptováno podle: Soomamedical, 2020)

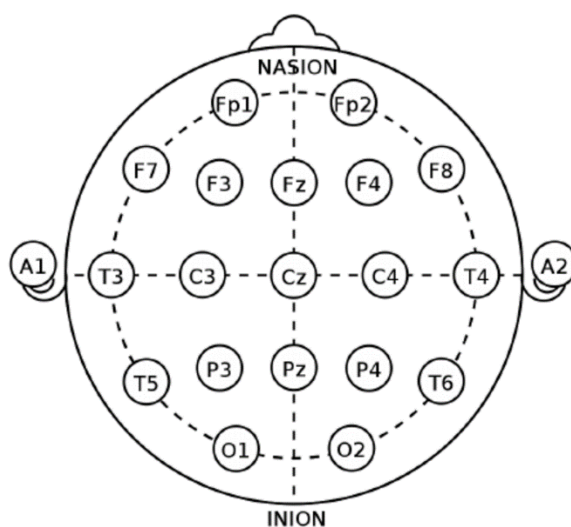
#### 4.2.2. Přístroj tDCS

Přístroj pro stimulace tDCS lze v současnosti pořídit od řady společností. Pořizovací cena se pohybuje okolo 160 dolarů (v přepočtu cca 3600 Kč). Přístroje lze najít pod názvy: The Brain Stimulator v3.0, TransCranial Technologies Stimulator, Super Specific Devices 12-24v, Focus v2/v3 Stimulator, Omni Stimulator, MagStim aj. V současné době je řada přístrojů prodávána komerčně k domácímu použití přímým uživatelům. Často k alternativnímu ovlivnění různorodých nemocí (deprese, úzkost, chronická bolest, Parkinsonová nemoc aj.), ale také například i ke zlepšení kognitivních funkcí. Tato využití však nemají mnohdy klinicky a vědecky potvrzenou účinnost. Přístroje také často neumožňují neaktivní (sham) stimulaci a z toho důvodu nejsou vhodné k využití ve výzkumu.

Bližší popis přístroje a jeho součástí jsme uvedli v praktické části v metodách na konkrétním modelu využitém v našem výzkumu.

### 4.2.3. Místa aplikace tDCS

Aplikační umístění bývá indikováno dle patofyziologického podkladu onemocnění. K určení lokalizace elektrod se nejčastěji využívá definovaných bodů EEG 10-20 (obrázek 14). Další možností je využití magnetické rezonance mozku a navigačního softwaru, který nabízí sice vyšší míru přesnosti, avšak za cenu podstatně vyšších nákladů (Lee et al. 2016, Mareš et al., 2019).



**Obrázek 14.** Standardní 10-20 systém pro umístění elektrod EEG

(podle: Wikipedie, 2020)

Místa aplikací elektrod tDCS se značně liší v závislosti na cílenou problematiku a záměr experimentálního využití. Při aplikaci k ovlivnění audiovizuálních halucinací bývá anoda přikládána nejčastěji na levý dorzolaterální prefrontální kortext (umístění F3, případně pomezi F3-Fp1) a katoda na temporo-parietální oblast (umístění P3, případně T3-P3) (Mondino et al., 2018). Řídce užívanou variantou je umístění katody na okcipitální oblast (O1-O2) k ovlivnění zrakových halucinací (Shiozawa et al., 2013). Zjišťován byl i vliv na audiovizuální halucinace umístěním anody na levou temporo-parietální oblast (P3) a katody na pravou temporo-parietální oblast (P4) (Shiozawa et al., 2014), případně se můžeme setkat také s variantou katoda na F3 a anoda na F4 (Gomes et al., 2015). Fitzgerald a kolektiv (2014) využili experimentálního bilaterálního (oboustranného) zapojení elektrod (anoda F3, F4; katoda TP3, TP4). Bilaterální zapojení elektrod je však značně ojedinělé a neprokázalo se, že by vedlo k většímu efektu. Značně konzistentní bývá aplikace k ovlivnění kognitivních

funkcí, kdy je anoda umístěna na F3 (levý DLPFC) a katoda na pravý supraorbitální kortex (Fp2) (Hoy et al., 2014; Knechtel et al., 2014; Vercammen et al., 2011). Nejvíce variujících možností umístění elektrod bylo doposud vyzkoušeno v experimentech se zdravými dobrovolníky. Setkat se můžeme s variacemi katodálních i anodálních umístění: F3/Fp2 (Axelrod et al., 2015), Fp2/F3 (Balconi & Canavesio, 2014), F3/ipsolaterální mastoideus (Beeli et al., 2008), F3/F4 (Berryhill & Jones, 2012), F3/Fp1 (Bona & Silvanto, 2014), F3/ mimo-cephalická oblast (Fertonani et al., 2014), F4/ Fp1 (Dedoncker et al., 2016), F3, F4/Cz (Harty et al., 2014) a další. Jednotlivá místa aplikace v souvislosti s cílenou problematikou shrnuje tabulka 7.

Účel aplikace	Umístění elektrod
Audiovizuální halucinace u schizofrenie	F3/P3; O1/O2; P3/P4
Negativní symptomatika u schizofrenie	F3/P3, F3/F4
Kognitivní funkce u schizofrenie	F3/Fp2
Kognitivní funkce u zdravých dobrovolníků	F3/Fp2; F3/ipsolaterální mastoideus; F3/F4; F3/Fp1; F3/ mimo-cephalická oblast; F3/F4; F4/ Fp1; F3/ Cz; F4/Cz

**Tabulka 7.** Shrnutí využitých pozic elektrod v souvislosti s účelem aplikace

#### 4.2.4. Mechanismy účinku tDCS

Jako primární účinek tDCS na kortex je považována neuromodulace klidového membránového potenciálu vedoucí ke změnám kortikální excitability. Jedná se o neuromodulaci podprahovou<sup>39</sup>, která není dost silná na to, aby bez vnějšího podnětu vyvolala akční potenciál<sup>40</sup>. Působením na změnu excitability neuronů tedy mění pravděpodobnost

<sup>39</sup> Podprahová neuromodulace tDCS je také jedním z aspektů, kterými se liší od repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS). rTMS působí nadprahovou neuromodulací a vyvolává tak přímo akční potenciály v místě působení (Stagg et al., 2018).

<sup>40</sup> Princip akčního potenciálu spočívá v depolarizaci membrány a následném otevření sodných kanálů. Kladně nabitý sodík způsobí nárůst elektrochemického gradientu a vznik akčního potenciálu. Po dosažení kritické hodnoty dochází k uzavření sodíkových kanálů a opětovné polarizaci membrány (Mysliveček, 2009).

vyvolání akčního potenciálu na přichozí podněty<sup>41</sup> (Stagg et al., 2018). Účinek kortikální stimulace je závislý na polaritě. V případě působení katodální stimulace dojde k hyperpolarizaci, a tedy ke zvýšení prahu k vyvolání akčního potenciálu. Naopak u anodální polarizace ke snížení prahu, a tudíž i menší přichozí aktivita (slabší stimul) stačí k vyvolání akčního potenciálu. Efekt tDCS je ovlivněn také intenzitou proudu, dobou působení a orientací neuronu k elektrickému proudu. S přetrváním účinku stimulační vyvolané excitability i po skončení přímé stimulace úzce souvisí tzv. sekundární efekt neuromodulace (prolongovaný efekt). Sekundární efekt je pravděpodobně způsoben souborem neurobiologických a neurochemických změn zahrnujících změny ve vyplavování neurotransmiterů, membránových vazebných receptorů a iontových kanálů. Neurobiologický účinek tDCS je obvykle vysvětlován pomocí farmakologické blokády konkrétních přenašečových kanálů. Při blokaci napětově řízených iontových kanálů<sup>42</sup> dochází k rušení depolarizačního efektu na anodě, zatímco hyperpolarizace na katodě zůstává neovlivněna. Uváděny jsou především vápníkové kanály, které se v běžném stavu nachází v přechodové zóně a teprve při překročení hranice dochází k dlouhotrvající potenci buňky. Souvislost sekundárního působení tDCS s neuroplasticitou byla zjištěna pomocí blokace NMDA receptorů<sup>43</sup>, která brání excitaci neuronů jak na anodě, tak na katodě. Agonisté NMDA naopak zvyšují excitabilitu i sekundární (prolongovaný) účinek anodální stimulace (Stagg et al., 2018). Při navození neuroplasticity dochází ke snížení inhibičního působení GABA-ergního<sup>44</sup> systému, a to při katodální i anodální stimulaci (obdobně jako je tomu při učení). Sekundární efekt tDCS je tak ovlivněn totožnými mechanismy jako při neuroplasticitě, z toho lze také usuzovat na vliv na kognitivní funkce (Albrecht et al., 2014; Islam et al. 1995).

Obrázek 15 znázorňuje pravděpodobný mechanismus účinku tDCS na neuroplasticitu. Stimulací glutamátových synapsí dochází k působení na iontové (především vápníkové) kanály, které jsou za normálních okolností inhibovány GABA receptory. Zvýšením vápníku

---

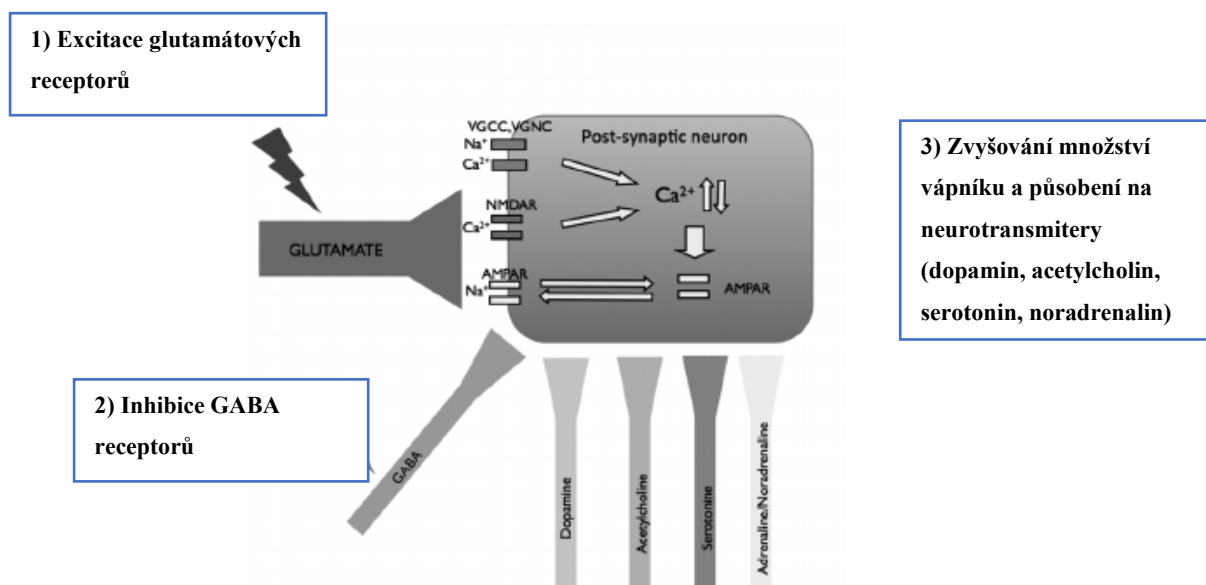
<sup>41</sup> Změna v membránovém potenciálu způsobená tDCS v rámci jednoho neuronu je ale velmi malá, uvádí se 0,2-0,5 mV. Přičemž klidový membránový potenciál se pohybuje okolo -70mV, podrahový potenciál k vyvolání akčního je -50mV. K zesílení účinku dochází však vlivem amplifikace potenciálů v neuronové síti (Stagg et al., 2018).

<sup>42</sup> Mezi napětově řízené iontové kanály patří Na, K, Ca, které jsou klíčové pro přenos iontů přes membránu a změnu membránového potenciálu (Mysliviček, 2009).

<sup>43</sup> NMDA receptory (receptory vázající kyselinu N-methyl-D-Asparagovou) patří mezi ionotropní glutamátové receptory, které ovlivňují neuroplasticitu a paměťové funkce (Mysliviček, 2009).

<sup>44</sup> Gama-aminomáselné (GABA) receptory jsou zodpovědné za aktivitu a komunikaci neuronů a dle modulace mohou působit buď excitace (zvýšení aktivity neuronu), nebo inhibičně (snížení). Snížení inhibičního působení GABA receptorů je dááno do souvislosti s učením (Floyer-Lea et al., 2006).

v post-synaptické štěrbině neuronu vede k neuromodulaci příslušných neurotransmiterů (Stagg et al., 2018).



**Obrázek 15.** Předpokládaný neuromodulační mechanismus tDCS

(přeloženo a adaptováno podle: Stagg et al., 2018)

#### 4.2.5. Bezpečnost tDCS a vedlejší účinky

Vedlejší účinky lze mnohdy eliminovat správným dodržováním bezpečnostních parametrů. Jedním z nich je zajištění nízkého odporu po dobu stimulace. Dle Ohmova zákona dochází při vyšším odporu k růstu napětí, které může vést až k popálení kůže pacienta. K omezení vyššího odporu by elektrody měly být vyrobeny z dobře vodivého materiálu, mezi elektrodami a kontaktem s pokožkou by měla být dobrá vodivost (ke zlepšení vodivosti se využívá roztoků a EEG gelů). Zajištěna by měla být také integrita mezi stimulátorem, olověnými dráty a elektrodami (Philip et al., 2017).

Obecně bývá aplikace tDCS velmi dobře tolerována. Přechodně se mohou vyskytnout vedlejší účinky jako svědění, brnění a pálení pokožky v místě aplikace elektrody (Brunelin et al., 2012). Často uváděné nežádoucí účinky po stimulaci bývají únava, mírné bolesti hlavy, nauzea, zarudnutí pokožky v místě stimulace. Nebyly však prokázány žádné dlouhodobější přetrvávající vedlejší následky. Kontraindikací je defekt, kožní onemocnění

nebo úraz hlavy v místě aplikace elektrody, a dále přítomnost kovových předmětů v hlavě či epilepsie v anamnéze (Poreisz et al. 2007 ;Voráčková et al., 2015).

### 4.3. Přehled využití tDCS u neuropsychiatrických onemocnění

Účinek tDCS u neuropsychiatrických onemocnění je předmětem intenzivního výzkumu, jehož četnost v posledních deseti letech exponenciálně narostla. Přestože je ještě brzy na jednoznačné závěry o účincích a případné uvedení do běžné klinické praxe bude ještě nějakou dobu trvat, efekt stimulace lze považovat za prokázaný zatím u deprese (Wang, 2019). Slibných výsledků dosahuje také u závislostního bažení (tzv. cravingu). Dále je zkoumán například u Alzheimerovy nemoci (Boggio et al., 2009), v terapii Parkinsonovy nemoci (Manenti et al., 2018), ADHD symptomatiky (Allenby et al., 2018), u úzkostných poruch (Allenby et al., 2018) a v neposlední řadě také u schizofrenie, o čemž referujeme v samostatné kapitole.

Přístupy k aplikaci tDCS se liší v souvislosti s konkrétním onemocněním. Například u deprese je cílem dosažení rovnováhy mezi pravým a levým dorzolaterálním prefrontálním kortexem (DLPFC) (Giardano et al. 2017). Z metaanalýz plyne pozitivní vliv stimulace na úbytek depresivní symptomatiky, a to i v rámci 6-ti měsíčního follow-up (Aparicio et al., 2019; Wang, 2019). Na oblast DLPFC se cílí i při výzkumech stimulace v rámci závislostního bažení (zde se předpokládá snížená aktivita DLPFC zapříčiňující desinhibici chování vedoucího k okamžité odměně). Z výzkumů tDCS u závislostí neplynou zatím jednoznačné závěry, jelikož podmínky provedených studií se značně lišily (Lupi et al., 2017). Například u výzkumu s alkoholovou závislostí došlo při aktivní stimulaci k redukci relapsu o 50 %, zatímco při shamové o pouhých 11,8 % (Klauss et al., 2014). Naopak u studií zkoumajících vliv na počet vykouřených cigaret se žádný efekt nezjistil (Alghamdi et al., 2019; Falcone et al., 2019). Dále se zkoumalo ovlivnění deficitu u mírné kognitivní poruchy (MCI, *mild cognitive disorder*) a Alzheimerovy nemoci (AD, *Alzheimer's disease*). Liu a kolektiv (2017) ve svém review našli 10 studií ze 12, které vyšly ve prospěch pozitivního vlivu stimulace na kognici u MCI a AD. Problematická je však velká variabilita parametrů jednotlivých studií (délka a intenzita stimulace, počet sezení, oblast aplikace apod.). Pozitivní vliv na kognitivní funkce (exekutivní, řečové a pozornostní) včetně redukce depresivní symptomatiky reportují některé studie s pacienty s Parkinsonovou nemocí (Manenti et al., 2018). Uvažuje se také o možném vlivu na motoriku u Parkinsonovy nemoci

při aplikaci tDCS (Manenti et al., 2016). O širokém spektru možností potenciálních využití svědčí i aplikace stimulace u syndromu hyperaktivity s poruchou pozornosti (ADHD, *attention deficit hyperactivity disorder*), kde byla popsána redukce impulzivity a zlepšená kontrola chování. Výzkumy v této oblasti jsou však zatím z posledních let a na další výsledky se čeká (Allenby et al., 2018; Salehinejad et al., 2019). V neposlední řadě byl zjišťován i vliv na úzkostné poruchy (obsedantně-kompulzivní poruchu, posttraumatickou stresovou poruchu a specifické fobie). Vycházelo se z předpokladů společného rysu úzkosti u jednotlivých typů poruch a jejich odpověď na obdobné farmakologické intervence. Stimulace tDCS byla aplikována buď na DLPFC, nebo na orbitofrontální kůru. Výsledky studií zatím svědčí o vlivu na redukcii úzkostné symptomatiky, dále je však zdůrazňována i nutnost kombinovat intervenci s dalšími přístupy (např. kognitivně-behaviorální terapií) (D'Urso et al., 2018).

Dnes tak představuje výzkum v této oblasti velmi široké pole a výzvu do budoucna. Zároveň je třeba být k metodě stále skeptickými. I přes existenci nálezů v řadě studií, lze nalézt také mnohé s negativními výsledky. Problematická bývá metodologie studií, kdy se často setkáváme s malými vzorky, rozdílnými parametry stimulace a jinými nedostatky (Pellicciari & Miniussi, 2018). V současné době se při aplikaci tDCS vychází zejména z manuálu publikovaného Lefaucheur a kolektivem (2017), kteří svá doporučení staví na sérii metaanalýz a kritickém zhodnocení současných poznatků.

#### **4.4. Využití tDCS v terapii symptomů u schizofrenie**

Výzkumné využití tDCS k terapii příznaků u schizofrenie se od počátku desetiletí mnohonásobně zvýšilo. Nejvíce bývá cíleno na sluchové (popřípadě vizuální) halucinace, u nichž je předpokládána známá korová lokalizace. Dále se v menší míře využívá k ovlivnění negativních příznaků, katatonie a nověji i u kognitivních funkcí. Intenzivně se zkoumají zejména stimulační parametry a konkrétní indikace.

Při zjišťování vlivu stimulace na jednotlivé symptomy je nutné počítat s placebo efektem<sup>45</sup>. Z toho důvodu se využívá dvojité zaslepení studií včetně kontrolní skupiny s neaktivní tzv. shamovou stimulací. Shamová stimulace by měla co nejvěrněji simulovat účinnou stimulaci, aby nemohla být pacientem ani experimentátorem rozpoznána. K tomuto účelu se využívá upraveného stimulačního zařízení, které oproti aktivnímu působí proudem pouze po

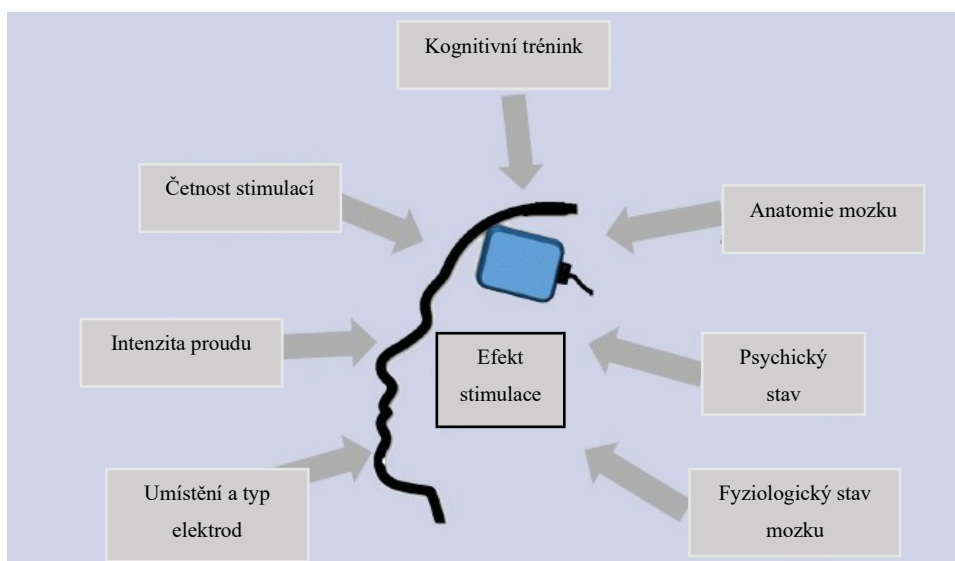
---

<sup>45</sup> (Fröhlich a kolektiv (2015) dokonce zjistili výrazné zlepšování v symptomatice díky placebo efektu (přestože mezi kontrolní a experimentální skupinou rozdíl zjištěn nebyl).



mnohem kratší dobu, než je k průniku ke korovým strukturám potřeba. Zároveň je však působení proudu dostatečné, aby vyvolalo senzorický vjem na pokožce (neaktivní 110mA po 15mili sekund vs aktivní 2mA po 40 sekund) (Brunoni et al., 2014).

Do výsledného efektu může zasahovat mnoho vedlejších proměnných (viz obrázek 16). Vedle klíčových parametrů stimulace to může být i někdy nejasně definovaná symptomatika. Příkladem mohou být audiovizuální halucinace, kde se může jednat jak o kontinuální (vyskytující se alespoň 1x denně), tak přerušované (vyskytující se alespoň 1x týdně). Kontinuální a přerušované halucinace byly také identifikovány s aktivací odlišných mozkových oblastí a tím pádem možnou rozdílnou reakcí na stimulaci tDCS (Hoffman et al., 2007; Mondino et al., 2018). Další proměnnou je věk probandů, kdy s vyšším věkem je možné očekávat rozdílnou míru neuroplasticity, a tím i nižší efekt tDCS. Zjištěn byl vliv medikace na dlouhodobost efektu tDCS, a to zejména u farmak s vlivem na dopaminové, serotoninové a GABA receptory. Především šlo o snížení plasticity blokací D2 receptorů a zmenšení vlivu tDCS (Mondino et al., 2018; Nitsche et al., 2006).



**Obrázek 16.** Proměnné ovlivňující výsledný efekt stimulace

(upraveno a přeloženo podle: Liu a kolektiv, 2017)

#### 4.4.1. Aplikace tDCS v léčbě audiovizuálních halucinací

V léčbě audiovizuálních halucinací bývá tDCS využíváno nejčastěji. Elektrody bývají přikládány na dorzolaterální prefrontální kortex (DLPFC) a temporo-parietální junkci (TPJ), což jsou oblasti spojované s patofyziologií audiovizuálních halucinací.

Významný úbytek kontinuálních audiovizuálních halucinací reportují Brunelin a kolektiv (2012), kteří provedli dvojité zaslepenou studii o 30 probandech s diagnostikovanou schizofrenií dle DSM-4 (anoda DLPFC, katoda TJ, 2mA, 20min., 2x denně po 5 dní). Ve skupině s aktivní stimulací došlo ke zlepšení audiovizuálních halucinací o 31 % (SD=14.4) a k poklesu v AVHRS<sup>46</sup> skóru (od 28.3 [SD=4.1] na 19.9 [SD=5.8]) oproti skupině s sham stimulací (od 27.2 [SD=6.9] na 25.1 [SD=7.7]). Významná byla dlouhodobost účinku, kdy u skupiny s aktivní stimulací došlo k redukci příznaků v průběhu 1. měsíce o 36 % (SD=21.8) a o 38 % (SD=25.0) ve 3. měsíci. Oproti tomu ve skupině s neaktivní stimulací došlo v průběhu 1. měsíce o redukci jen o 3 % (SD=18.3) a o 5 % (SD=13.7) ve 3. měsíci. Dle ANOVA analýzy byl rozdíl mezi skupinami a časem značně signifikantní ( $F=10.97$ ,  $df=3, 84$ ,  $p<0.0001$ ).

Obdobná studie byla provedli Mondino a kolektiv (2016) na 23 schizofrenních pacientech s rezistentními kontinuálními audiovizuálními halucinacemi. Jednalo se o stejnou oblast a parametry stimulační. Úbytek symptomů ve skupině s aktivní stimulací byl dle AHRS skóru ze 27.2 (SD ± 4.1) na 19.1 (± 7.1), u skupin s sham stimulací ze 27.8 (± 8.0) na 24.9 (± 10.5). Dle ANOVA analýzy byl nalezen opět signifikantní rozdíl mezi aktivní a shamovou stimulací a průběhem času ( $F = 22.1$ ;  $P < .001$ ).

K jiným výsledkům došli ve studii Frohlich a kolektiv (2016). Dvojité zaslepenou studii s sham kontrolní stimulací provedl na 26 pacientech s diagnózou schizofrenie nebo schizoafektivní poruchou. Stimulační parametry byly totožné jako v předešlých dvou uvedených studiích. Rozdíl byl pouze v počtu aplikací, jelikož zde bylo tDCS aplikováno pouze 1x denně po pět dní. Nebyl zjištěn žádný signifikantní efekt mezi aktivní a sham stimulací ( $F_{2,48} = 0.43$ ,  $P = 0.65$ ). Jednou z možností absence efektu mohla být stimulační pouze 1x denně, která byla zvolena z důvodu větší praktičnosti k využití pro klinickou praxi. Dále to mohla být i rozdílná odpověď pacientů se schizoafektivní poruchou na tDCS. Efekt na sluchové halucinace nezjistili ani Fitzgerald a kolektiv (2014), kteří aplikovali tDCS také

---

<sup>46</sup> Auditory Vocal Hallucination Rating Scale (AVHRS) měří míru výskytu audiovizuálních halucinací.

pouze 1x krát po dobu 15ti dnů a do vzorku zahrnul také pacienty se schizoafektivní poruchou.

Shivakumar a kolektiv (2015) zjistili, že odpověď na tDCS se může lišit v závislosti na genetickém polymorfismu. Ve studii na 23 pacientech se schizofrenií rozřazených dle genotypu na Val homozygoty a Met homozygoty, případně heterozygoty (Val/Met). Parametry aplikace tDCS byly totožné jako ve dvou prvních výše popsáných studiích. Ze statistických výsledků plynula vyšší redukce sluchových halucinací u skupiny s Val genotypem na rozdíl od Met skupiny (genotyp v souvislosti s tDCS interakcí  $F(2,21)=6,6$ ;  $p < 0,02$ ). Neurobiologicky se zřejmě jedná o vliv geneticky kódované neuroplasticity, která pravděpodobně souvisí s expresí dopaminových receptorů, která je do určité míry geneticky podmíněná.

#### **4.4.2. Aplikace tDCS ke zmírnění negativních příznaků**

Negativní symptomatika bývá často dlouhodobá a obtížně farmakologicky léčitelná, z toho důvodu představuje tDCS slibný potenciál jejího ovlivnění, a to především ve zlepšení motivace a adherenci k další léčbě. Změny v negativní symptomatice bývají nejčastěji měřeny pomocí škály PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*), případně SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*).

Z doposud provedených výzkumů vycházejí často pozitivní závěry. Palm a kolektiv (2016) zjistili v dvojité zaslepené studii s 20 pacienty se schizofrenií (anoda DLPFC, katoda supraorbitálně, 2mA, 20 min., 1x denně po 10 dní) signifikantní zlepšení negativní symptomatiky (-36.1%) u aktivní stimulace oproti sham stimulaci (-0.7%) měřené pomocí SANS. Změnu v konektivité stimulovaných oblastí prokázaly i analyzované snímky z magnetické rezonance. Zlepšení dokládají i další studie, které uvádějí výraznou redukci negativních příznaků (Gomes et al., 2015; Valiengo et al., 2020). Vliv na negativní symptomatiku naopak nenašel Fitzgerald (2014), který použil jak bilaterální, tak klasické unilaterální zapojení elektrod.

Vesměs však pozitivní výsledky vlivu na negativní symptomatiku svědčí o možnosti budoucího využití tDCS ke zmírnění negativní symptomatiky u schizofrenie. Nutné je však provést další studie, které by upřesnily indikace a parametry stimulací.

### 4.4.3. Aplikace tDCS k ovlivnění kognitivních funkcí

Zkoumání vlivu stimulace tDCS na kognitivní funkce je v současnosti velmi aktuální. Studie byly prováděny jak na zdravých dobrovolnících, tak na pacientech. Zjišťoval se především vliv na pracovní paměť v podmínkách s a bez kognitivního tréninku, při online (souběžném tréninku) či offline (tréninku po stimulaci), případně při variabilitách v umístění elektrod. Seznámíme se nejprve s výsledky studií u zdravých dobrovolníků a jejich zjištěními, která nám říkají o možných efektivních parametrech stimulace. Poté se podrobněji zaměříme na výzkumy u schizofrenních pacientů.

#### 4.4.3.1. Aplikace tDCS k ovlivnění kognitivních funkcí u zdravých dobrovolníků

U zdravých dobrovolníků bylo dosud provedeno zatím nejvíce variabilních experimentů. Zkoumal se tak například vliv inverzního zapojení (katoda vs anoda na levé DLPFC), vliv online a offline (souběžný trénink vs trénink po stimulaci), sociodemografické parametry (věk, pohlaví, vzdělání).

Při zkoušení různého zapojení katody a anody, byl zjištěn signifikantní efekt pouze u anodální stimulace levé DLPFC, pokud se umístila katoda na levou DLPFC efekt již signifikantní nebyl (Dedoncker et al., 2016; Fregni et al., 2005). Zajímavé zjištění bylo, že u zdravých dobrovolníků, kde předchází stimulace paměťové úloze (offline), je výsledek lepší než pokud stimulace a úloha probíhají souběžně (online). Tím se také liší od psychiatrických pacientů, kteří vykazují lepší výsledky právě při souběžné stimulaci s tréninkem. Jednou z možných hypotéz je neurobiologický vliv na plasticitu při „online“ stimulaci, která je porušena právě u nemocných. U zdravých se na efektu podílí pravděpodobně spíše až pomalejší změny na synapsích (Hill et al., 2016). Efekt je také silně závislý na počtu sezení, po jedné aplikaci nebyl zjištěn žádný vliv (Horvath et al., 2015). Také se osvědčila jako efektivnější vyšší intenzita aplikovaného proudu (2mA) a delší doba trvání stimulace (>10 minut) (Hill et al., 2016). Zlepšení byla popsána ale už i při intenzitě 1mA (Hoy et al., 2013). Při zjišťování sociodemografických rozdílů se ukazuje rozdílný vliv u mužů a žen (více efektivní se ukázalo u žen), nejspíš vlivem hormonálních rozdílů (Dedoncker et al., 2016). Dále byl také popsán lepší efekt u starších zdravých dobrovolníků (55-80 let), kteří měli vyšší vzdělání oproti osobám s nižším vzděláním (Berryhill & Jones, 2012).

Ve shrnutí tak můžeme říct, že se jedná o celou řadu proměnných, které mají vliv na výsledný efekt stimulace. Proto je nutné také při realizaci výzkumů brát tyto faktory v úvahu.

#### 4.4.3.2. Aplikace tDCS k ovlivnění kognitivních funkcí u schizofrenních pacientů

V této části si podrobněji popíšeme studie, které se věnovaly vlivu stimulace tDCS na kognitivní funkce u pacientů se schizofrenií. Ze zde uvedených studií budeme také vycházet v rámci designu našeho výzkumu v empirické části. Vybrali jsme studie s ohledem na aktuálnost (publikované méně než před 10 lety), zaměřením na pacienty se schizofrenií a s obdobnými parametry stimulace. Pro další informace v případě terapeutického využití bychom doporučili následovat manuál sestavený Lefaucheuem a kolektivem (2017).

Vercammen a kolektiv (2011) zjišťovali vliv anodální stimulace DLPFC na asociativní a predikční učení<sup>47</sup> u 20 participantů se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou (anoda levý DLPFC (F3), katoda pravá supraorbitální oblast (Fp2), 2mA, 20 min., aplikace 1x). U skupiny s aktivní stimulací nebyl nalezen signifikantně lepší výsledek v asociativním učení než u skupiny s neaktivní stimulací ( $p < 0.01$ ). Přesto při zjištění variability mezi skupinami, byla zjištěna u aktivní skupiny o 55 % větší variabilita, která naznačuje, že podskupiny jedinců mohli ze stimulace těžit. Jako důvod lepší odpovědi na aktivní stimulaci se předpokládají lepší rezervy určitých pacientů pro učení.

Hoy a kolektiv (2014) zjišťovali vliv tDCS u schizofrenních pacientů při různé intenzitě proudu (1mA, 2mA, shamová). Do studie bylo zahrnuto 18 participantů se schizofrenií. Umístění elektrod bylo shodné s předešlou studií. Jednalo se zde o tzv. offline aplikaci, kdy byla cílová kognitivní úloha provedena až po stimulaci, a to v různých intervalech (0, 20 a 40 minut). Zjišťován byl následně vliv na výkon v n-back zkoušce<sup>48</sup> při aktivní stimulaci (1mA a 2mA) a shamové. Vliv pořadí jednotlivých časových intervalů na výkon nebyl zjištěn jako signifikantní ( $p = 0.732$ ). Signifikantně lepší byl výkon při stimulaci s intenzitou 2mA při srovnání s intenzitou 1mA ( $p = 0.022$ ) a shamovou ( $p = 0.027$ ). Při srovnání intenzity 1mA a shamové nebyl nalezen významný rozdíl ( $p = 0.905$ ). Toto zjištění rozporuje metaanalýza Dedoncera (2016), který zjistil signifikantní rozdíl při různých

---

<sup>47</sup> Asociativní a predikční učení bylo ve výzkumech se zdravými dobrovolníky spojeno s aktivací fronto-striatální oblasti. U pacientů se schizofrenií byla zjištěna porucha v nedostatečné aktivitě zapřičiňující poruchy asociativního učení (Vercammen et al., 2011).

<sup>48</sup> n-Back test je krátká zkouška pozornosti a pracovní paměti, v níž je úkolem identifikovat, kdy je v rámci prezentovaných podnětů shodný cílový podnět s jedním z n předešlých.

intenzitách proudu na efekt tDCS<sup>49</sup>. Studie však dokládá pozitivní vliv tDCS na výkon v úloze na pracovní paměť (n-back test).

Studii zaměřenou na sluchovou pozornost provedli Knechtel a kolektiv (2014) se vzorkem 14 pacientů se schizofrenií. Umístění elektrod a parametry stimulace byly totožné jako v předchozích studiích. Studie vycházela z teorie pozornostního zpracování sluchových signálů měřených pomocí EEG a úlohy GO/NO-GO (blíže popsán v kapitole o kognitivních funkcích). Úloha na pasivní (nezáměrnou) detekci sluchových signálů byla provedena 10 minut po skončení stimulace. Poté následovala úloha na aktivní (záměrnou) detekci sluchových signálů pomocí GO/NO-GO. Nebyl však nalezen žádný signifikantní efekt ve změně k rychlejší či přesnější detekci sluchových signálů při stimulaci tDCS.

Pozitivní vliv na kognitivní funkce byl zjištěn ve studii Smith a kolektiv (2015), který provedl dvojité zaslepenou studii s kontrolní sham-stimulací a kognitivním tréninkem během stimulace na 37 pacientech se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou dle DSM-4 (anoda levý DLPFC, katoda pravý supraorbitální (Fp2), 2mA, 20 min., 1x denně po 5 dní). Zjištěno bylo signifikantní zlepšení u pacientů s aktivní stimulací v celkovém kognitivním skóru ( $p = 0.008$ ), pracovní paměti ( $p = 0.002$ ) a pozornosti ( $p = 0.027$ ).

Obdobnou studii provedli také Nienow a kolektiv (2016) na 10 pacientech se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou. Kognitivní trénink byl cílený především na pracovní paměť a probíhal hodinu 3x týdně po dobu šestnácti týdnů. Parametry stimulace byly shodné jako v předchozí studii. Stimulace tDCS a sham stimulace začala být aplikována začátkem až třetího týdne tréninku. Aplikování probíhalo 2x týdně po dobu 20 minut (celkově bylo provedeno 28 stimulací). Zjištění byla konzistentní s předchozí studii. Obohacený kognitivní trénink vedl k většímu zlepšování u aktivní než placebo stimulace. Výsledky studie tak podpořily možné efektivní využití tDCS k augmentaci kognitivního tréninku.

Zajímavé zjištění provedli Orlov a kolektiv (2017) ve studii na 49 participantech, který zkoumal vliv tDCS na pracovní paměť a implicitní učení během kognitivního tréninku. Kognitivní úlohy probíhaly 2x denně pouze v předem určené 4 dny (1., 2., 14. a 56. den), stimulace byla použita pouze 2x během celé studie (1. a 14. den). Signifikantní zlepšení bylo

---

<sup>49</sup> Batsikadze a kolektiv (2013) provedli zajímavé zjištění možného rozdílného působení intenzity proudu. Při využití 1mA došlo na katodě ke snížení excitability, naopak při použití intenzity 2mA působila katoda excitačně. Tím zpochybnil, že by vyšší intenzita proudu musela souviset s větší efektivitou a spíše upozornil na možnou souvislost se změnou excitability neuronů (od hyperpolarizace k depolarizaci). Zjištění bylo provedeno pouze u motorických neuronů, není známo, zda platí i pro jiné oblasti mozku.

zjištěno až s odstupem po provedené stimulaci 2. den a 56. den. V implicitní paměti zlepšení nalezeno nebylo. Studie jako první dokládá možný dlouhodobý efekt tDCS na pracovní paměť a nutnost časového odstupu k jejímu projevení. Přehled zjištění jednotlivých studií je v tabulce 8.

Studie	anoda/katoda	Intenzita poudu (mA)	Trvání (min.)	Měření kog. funkcí	Online/offline	Trvání (dny)	Výsledek
Vercammen et al. (2011)	F3/Fp2	2	20	Pravděpodobnostní učení (weather prediction)	online	1	Nenalezeno signifikantní zlepšení ( $p < 0.01$ ); v aktivní skupině však o 55 % větší variabilita
Hoy et al. (2014)	F3/Fp2	1/2	20	2-back	offline	1	Nalezeno signifikantní zlepšení při aplikaci 2mA ( $p = 0.027$ ), 1mA nebyl signifikantní ( $p = 0.905$ ).
Knechtel et al. (2014)	F3/Fp2	2	20	Sluchové GO/NO-GO	offline	1	Nenalezen signifikantní efekt rychlejší nebo přesnější pozornostní detekce signálů
Smith et al. (2015)	F3/Fp2	2	20	MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) <sup>50</sup> + kognitivní trénink	online	5	Nalezen signifikantní efekt v celkovém kognitivním skóru ( $p = 0.008$ ), pracovní paměti ( $p = 0.002$ ) a pozornosti ( $p = 0.027$ )
Nienow et al. (2016)	F3/Fp2	2	20	MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) + kognitivní trénink	online	2x 2 týdny (28 stimulační)	Signifikantně lepší výkon během kognitivního tréninku u aktivní stimulace.
Orlov et al. (2017)	F3/Fp2	2	20	Neuropsychologická baterie CogState + kognitivní trénink	online/offline	2 (1. a 14. den)	Signifikantní zlepšení v pracovní paměti 2. den ( $p = 0.044$ ) a 56. den ( $p = 0.044$ ).

**Tabulka 8.** Shrnutí studií zjišťujících vliv tDCS na kognitivní funkce u schizofrenních pacientů

<sup>50</sup> MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) je komplexní baterie zjišťující kognitivní stav u pacientů se schizofrenií. Obsahuje řadu úloh na pracovní paměť, pozornost, zpracování informací aj.

**Oddíl II.**  
**Empirická část**



## 1. Cíle výzkumu, výzkumné otázky a hypotézy

V teoretické části jsme podrobně informovali o kognitivním tréninku a transkraniální stimulaci stejnosměrným proudem (tDCS) jako o moderních metodách s potenciálem ke kognitivní remediaci. Uvedli jsme četné zahraniční studie, které referují o pozitivním vlivu kognitivního tréninku prováděného souběžně se stimulací tDCS na kognitivní funkce u pacientů se schizofrenií (Nienow et al., 2016; Orlov et al., 2017; Smith et al., 2015). I přes tato zjištění není stále dostatek studií, které by efekty stimulace prověřily a definovaly vhodné parametry. Z toho důvodu jsme se rozhodli provést pilotní studii, která by ověřila efekt stimulace posílené o kognitivní trénink. Tato studie je také vůbec první v České republice zkoumající vliv tDCS na kognitivní funkce u schizofrenních pacientů. Cílem této práce je zejména představit předvýzkum, který by prověřil a exploroval téma, k němuž zatím není v domácí literatuře dostatek zdrojů. Výstup provedeného výzkumu by měl také přispět k případné navazující rozsáhlejší studii. Zvolen byl kvantitativně-kvalitativní design.

V kvantitativní části výzkumu budeme analyzovat změnu kognitivních funkcí po tréninku obohaceném stimulací tDCS. Tuto změnu budeme kvantifikovat výkonem v testu RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status). Zajímat nás bude rozdíl ve skóru ve verzi B (po intervenci) oproti verzi A (před intervencí), a to u experimentální skupiny pacientů s aktivní stimulací oproti kontrolní skupině s neaktivní (sham) stimulací. Signifikance bude prověřena odpovídajícím statistickým testem.

Kvalitativní část výzkumu si klade za cíl exploroovat subjektivně vnímanou změnu kognitivních funkcí a postoje pacientů ke stimulaci a kognitivnímu tréninku. Přínos kvalitativního šetření spatřujeme v možnosti hlubšího poznání přínosů provedené intervence, případných obav ze stimulace a motivace pacientů. K exploraci jsme přistoupili formou polostrukturovaného rozhovoru.

V následujících podkapitolách nejprve stanovíme výzkumné hypotézy a otázky. Poté se budeme věnovat výzkumné metodologii, deskripci výzkumného souboru, výsledkům studie a na závěr jednotlivá zjištění rozebereme v diskusi.

## 1.1. Výzkumné hypotézy pro kvantitativní část

Kvantitativní přístup jsme použili k ověření platnosti níže formulovaných hypotéz. Hypotézy vznikly na základě teoretických předpokladů z úspěšně realizovaných zahraničních studií. Hypotézy formulujeme jednostranně, jelikož explicitně očekáváme zlepšení v kognitivních funkcích vlivem provedené intervence.

- 1) Na základě studií (Nienow et al., 2016; Orlov et al., 2017; Smith et al., 2015) předpokládáme, že kognitivní trénink s aktivní stimulací bude zlepšovat celkový dosažený skóre ve verzi B (po stimulaci) oproti verzi A (před stimulací) v testu RBANS. Výzkumnou hypotézu formulujeme následovně:

**H1: Výsledný rozdíl v celkových kompozitních skórech testu RBANS verze A a B je signifikantně lepší v experimentální skupině s aktivní stimulací.**

- 2) V souladu se zjištěními ze studií (Orlov et al., 2017; Smith et al., 2015), kde je popsáno zlepšení vlivem stimulace jen v určitých subtestech (konkrétně v pracovní paměti a pozornosti) jsme formulovali další výzkumnou hypotézu následovně:

**H2: Výsledný rozdíl ve skórech jednotlivých subtestů testu RBANS verze A a B je signifikantně lepší v experimentální skupině s aktivní stimulací.**

## 1.2 Výzkumné otázky pro kvalitativní část

Kvalitativní část má za cíl zmapovat, jak pacienti subjektivně vnímají změny v kognitivních funkcích po stimulaci tDCS a počítačovém tréninku a případně charakterizovat pacienty, pro které by trénink se stimulací mohl být nejvíce přínosný. K tomu je nutné také zmapovat, jak pacienti vnímají a popisují kognitivní funkce (paměť, pozornost, exekutivní funkce) před nemocí a vlivem nemoci. V literatuře byl popsán subjektivně vnímaný (preklinický) deficit ještě před plným rozvojem nemoci (Dorazilová et al., 2018). Zajímalo nás, zda si pacienti případné deficity v kognitivních funkcích uvědomují a jakou to má případně souvislost s provedenou kognitivní remediací. Vzhledem k omezeným možnostem provedení polostrukturovaného rozhovoru a snaze minimalizovat zatížení pacientů jsme formulovali pouze tyto dvě výzkumné otázky:

**1) Jaké je vnímání změn kognitivních funkcí u pacientů se schizofrenním onemocněním a jaké změny vnímají po počítačovém tréninku a stimulaci tDCS?**

Otázka by měla přinést vhled do prožívání a vnímání kognitivních schopností pacientů zejména v průběhu týdne experimentu. Otázku změn kognice bude žádoucí zodpovědět v celé šíři a zmapovat celou historii kognitivních poruch u pacientů. Vycházeli jsme také z teoretických předpokladů, že neurokognitivní odchylky bývají přítomny již v dětství a v prodromální fázi dochází k jejich zhoršení (Owen et al., 2011). Budeme tedy zjišťovat, zda tomu tak je i u našeho vzorku a hledat případné souvislosti s vnímanými změnami během kognitivního tréninku a stimulace.

**2) Jak lze charakterizovat pacienty, kteří by měli z kognitivního tréninku kombinovaného stimulací tDCS potenciálně největší přínos?**

Výzkumná otázka se zabývá zejména zájmem ze strany pacientů a mapuje potenciální oblasti dalšího využití metody. Zodpoví také, zda pacienti se zájmem o stimulaci kombinovanou s tréninkem mají nějaké specifické charakteristiky (např. náhled na kognitivní poruchy, větší kognitivní deficity), které by do jisté míry predikovaly jejich motivaci a případný prospěch z intervence.

## **2. Metodologie výzkumu**

Předkládaná studie „*Nefarmakologické metody kognitivní remediace u pacientů se schizofrenním onemocněním - transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) a kognitivní trénink*“ používá smíšený kvantitativně-kvalitativní design. Tento design jsme považovali za vhodný vzhledem k tomu, že přináší možnost získání ucelenějších znalostí a zodpovězení specifických i komplexnějších otázek. V neposlední řadě prověřuje také vztah mezi číselnými daty (statistickými zjištěními) a narativní deskripcí (subjektivním popisem pacientů). Kvalitativní výzkum postupuje induktivně a explorativně. Což znamená, že se za pomoci otázek prozkoumává určitá oblast a teprve poté se vyvozují případné závěry. Plán výzkumu v tomto případě bývá méně striktní, než jak je tomu u kvantitativního, který se opírá o prověřování předem stanovených hypotéz a postupuje zejména deduktivně (Hendl, 2016).

Metodologicky lze zařadit náš výzkum mezi experiment, jelikož probandi byli náhodě rozřazeni do kontrolní a experimentální skupiny. Studie byla provedena dvojité zaslepeně, randomizovaně a s kontrolní sham (neaktivní) stimulací.

Výzkum probíhal na oddělení neurostimulačních metod v Národním ústavu duševního zdraví (NÚDZ) v Klecanech v letech 2019 až 2020. V souvislosti s epidemiologickými opatřeními musel být výzkum předčasně ukončen a nebylo možné pokračovat v dalším sběru dat, což ovlivnilo zejména velikost výzkumného souboru.

Průběh studie byl ještě před započítím schválen Etickou komisí Národního ústavu duševního zdraví a všichni zahrnutí probandí byli podrobně informováni o průběhu výzkumu a podepsali informovaný souhlas.

## **2.1. Metody**

V následující části si blíže popíšeme metody použité při výzkumu. Princip a účinky tDCS byly již popsány v teoretické části, proto se zde zaměříme pouze na popis konkrétního přístroje a parametrů aplikované stimulace. Seznámíme se také s úlohami kognitivního tréninku RehaCOM, které byly během stimulace použity. Dále si popíšeme a srovnáme verze A a B kognitivního testu RBANS, pomocí kterého jsme hodnotili změnu kognice u pacientů. Seznámíme se také s metodou polostrukturovaného rozhovoru, použitého v kvalitativní části výzkumu.

### **2.1.1. Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS)**

Ke stimulaci byl použit přístroj HDC dodávaného firmou Newronika (Itálie), jelikož umožňoval námi definované nastavení stimulačních parametrů, a především aplikaci shamové stimulace u kontrolní skupiny (obrázek 17). Zvoleny byly parametry, které se osvědčily v předchozích studiích zaměřených na kognitivní funkce (Dedoncker et al., 2016; Nienow et al., 2016; Smith et al., 2015). Vycházeli jsme také z teoretických předpokladů kognitivní dysfunkce zapříčiněné hypoaktivitou dorzolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC) (Kaneko et al., 2017; Zhou et al., 2015). Z toho důvodu jsme excitačně působící anodu umístili na levý DLPFC a katodu kontralaterálně na orbitofrontální kůru (Fp2), aby bylo dosaženo stimulace frontální kůry. Toto umístění elektrod tak bylo ve shodě se zjištěními publikovanými Dedonckerem a kolektivem (2016), kdy byly signifikantní změny zaznamenány při anodální stimulaci DLPFC. Katodální stimulace DLPFC se naopak neosvědčila. Intenzitu proudu jsme volili v souvislosti s předchozím zjištěním lepších výsledků při 2mA než při 1mA, a delší dobou trvání (>10 minut) (Hill et al., 2016; Hoy et al., 2014).

Aplikován byl proud o velikosti 2mA (s hustotou 0,08mA/m<sup>2</sup>) po dobu 30 minut za současného provádění počítačového kognitivního tréninku RehaCOM. U neaktivní stimulace byl aplikován proud pouze po dobu 30 sekund a sloužil k vyvolání sensorického vjemu bez přímého působení na korové struktury. Zaslepení bylo umožněno i nastavením přístroje, kdy se na displeji zobrazovala pouze informace o aktivaci zařízení (experimentátor tak nevěděl, jestli je stimulace aktivní nebo shamová). Ve studii byly využity celkem tři přístroje (označeny vždy číslicí 1-3). Každému pacientovi byl předem určen daný přístroj dle protokolu. Rozřazení do aktivní a placebo skupiny provedla náhodně vedoucí experimentu.



- 1 **HDCprog** – programovací přístroj sloužící k nastavení parametrů stimulace
- 2 **HDCstim** – stimulační přístroj generující stejnosměrný proud o zvolených parametrech
- 3 **anodální a katodální elektroda** pod síťovinou EEG čepicí

***Obrázek 17.** Přístroj HDC pro transkraniální stimulaci stejnosměrným proudem od firmy Magstim*

(převzato z: Magstim, 2020)

### **2.1.2. Počítačový kognitivní trénink RehaCOM**

Ve výzkumu jsme použili počítačový kognitivní trénink RehaCOM distribuovaný v České republice firmou Neuroterapie a.s.. Originální software je produktem britské společnosti

Fixxl Ltd, zabývající se vývojem neurorehabilitačních technologií. Myšlenkový koncept pochází ještě z roku 1986. V současné době je metoda doporučována k rehabilitaci kognitivních funkcí u celé řady neurologických a psychiatrických onemocnění (zejména úrazů hlavy, po mozkové mrtvici, při demencích, depresi, schizofrenii). Program nabízí celkem 29 modulů zaměřených na trénink vybraných kognitivních funkcí. Velká výhoda systému je automatická adaptovatelnost na výkon pacienta. Při dobrých výsledcích dochází rychle ke zvyšování trénované úrovně, při špatných výsledcích se může úroveň naopak snížit. Tím se předchází frustraci pacienta při špatném výkonu a snížení jeho motivace. Dále přináší možnost ukládat data v pacientově databázi a měřit tak podrobně a přesně jeho výkon. V neposlední řadě také šetří čas vyšetřujícího, který není zatížen administrací.

Z vědecky podložených studií aplikace počítačového tréninku RehaCOM plyne zlepšení v kognitivních funkcích u dlouhodobě trénovaných pacientů po poranění mozku (Fernández et al., 2012), po mozkové mrtvici (Veisi-Pirkoohi et al., 2020) a při roztroušené skleróze (Messinis et al., 2017). Vliv počítačového tréninku na kognitivní funkce u schizofrenie je spíše nejasný. Dle studie Mak a kolektiv (2013) bylo zjištěno mírné zlepšení, naopak v jiném výzkumu dle García-Fernández a kolektiv (2019) na pacientech s první epizodou nebyl zjištěn signifikantní vliv. V další studii bylo zjištěno zlepšení pouze v některých kognitivních funkcích (pozornost, verbální pracovní paměť a učení, řešení problémů), zatímco jiné kognitivní funkce zlepšení nevykazovaly. Nejasná je také dlouhodobost efektu, jelikož nebylo provedeno žádné longitudinální měření (d'Amato et al., 2011). Nepanuje tedy shoda, zda je počítačový trénink RehaCOM u pacientů se schizofrenií efektivní. Důvodem je i zmíněný nedostatek výzkumných studií.

Použití RehaCOMu se nám však jeví pro výzkum vhodné z řady důvodů: šetří čas, umožňuje trénovat vybrané kognitivní funkce, je adaptabilní. Velkou výhodou je také zaznamenávání výkonu daného pacienta během tréninku, což může být velmi užitečné pro následné statistické analýzy.

V našem výzkumu byly trénovány celkem 4 moduly: pozornost a soustředění, reakční chování, pracovní paměť, rozdělená pozornost. Jednotlivé úlohy se liší zejména mírou zatížení na konkrétní trénovanou funkci. Podrobněji si zde představíme jednotlivé použité moduly. Ukázky modulů jsou graficky znázorněné na obrázku 18.

### **1) Pozornost a soustředění**

Úloha na pozornost pracuje především se stupňujícím se množstvím distraktorů, které ztěžují správné zaměření a výběrovost pozornosti. Dle teorie příklonění pozornosti (Eysenck et al., 2008) narůstá čas hledání při zvýšení podobnosti cílových a necílových podnětů. Při jednoduché úrovni podobnost mezi cílovým a necílovým podnětem prakticky neexistuje, při stupňující se náročnosti se podobnost zvyšuje. Úloha je náročná tak zejména na zrakové vnímání a vyžaduje správnou detekci (vyčlenění objektů) a diskriminaci (jemnější rozlišení mezi objekty). V neposlední řadě je k provedení potřeba správné funkce exekutivních schopností.

### **2) Reakční chování:**

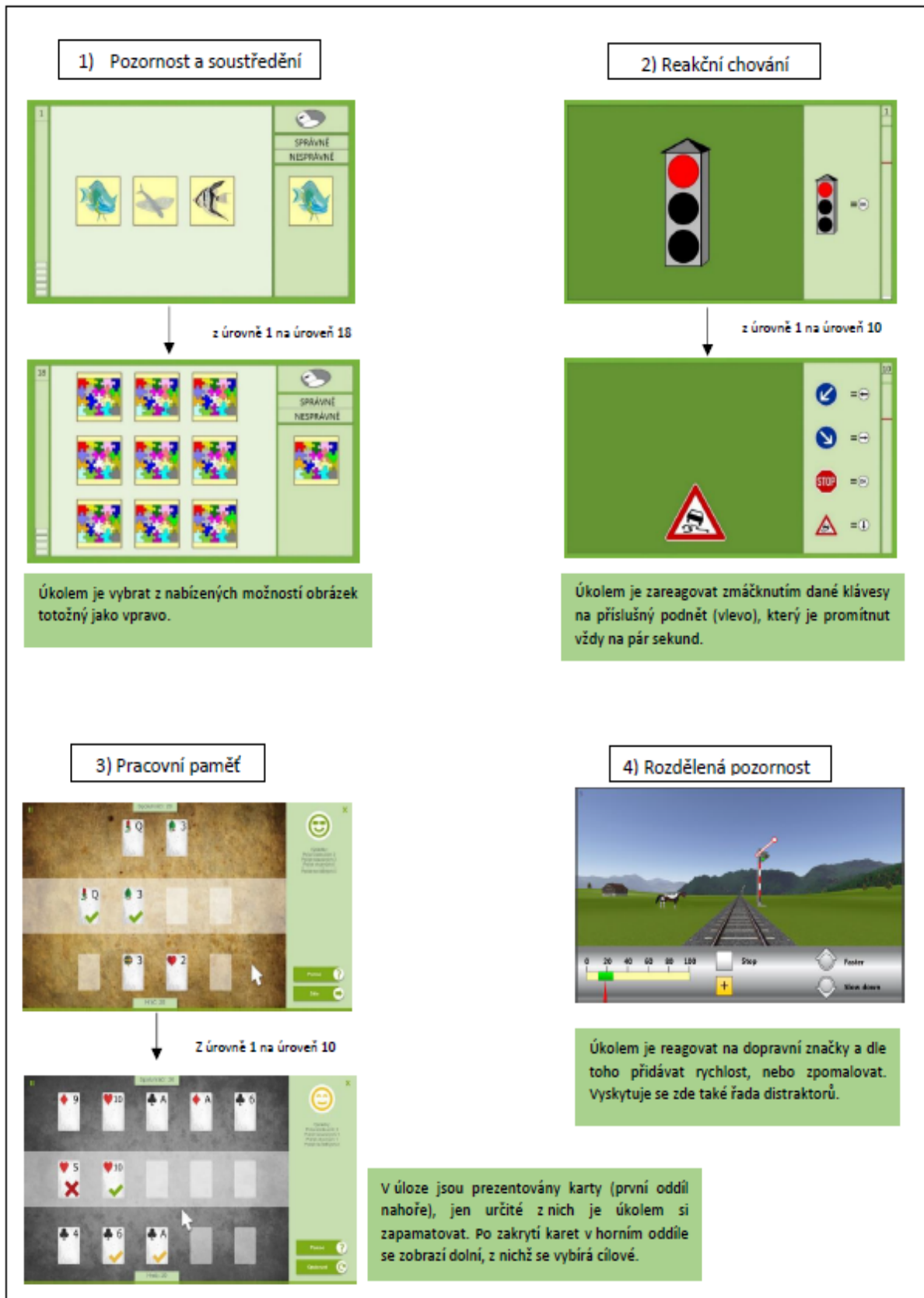
Úloha reakčního chování vyžaduje manuální odpověď (stisknutí správné klávesy) na každý cílový podnět. Se zvyšující se obtížností přibývá jak množství podnětů, tak se zrychluje frekvence jejich střídání. Zrychlování prezentace podnětů zpomaluje odpověď (zvětšuje se tzv. psychická refrakterní doba). Dochází také často k interferenci, kdy na různé vizuální podněty je nutná odlišná manuální odpověď. Úloha trénuje nejen pozornost, ale zejména i exekutivní funkce, a to inhibiční kontrolu.

### **3) Pracovní paměť**

Úloha na Třídění karet v RehaCOM trénuje pracovní paměť pomocí stupňujícího se počtu karet a symbolů nutných k zapamatování. Mimo to jsou součástí distraktory (karty, které jsou k zapamatování irelevantní). Pro správné provedení úlohy je dle modelu pracovní paměti nutná aktivace jednotlivých složek. Pro vizuální (imaginativní) zapamatování se aktivuje vizuálně-prostorový náčrtník a kóduje se identifikace a lokalizace karty. Při mechanickém zapamatování se aktivuje fonologický okruh (Eysenck et al., 2008). Úloha Třídění karet pracuje zejména s vizuálním zapamatováním, exekutivními funkcemi (schopností flexibilní změny plánu pro vybavení) a selektivní pozorností k daným stimulům

### **4) Rozdělená pozornost**

Úloha na rozdělenou pozornost kombinuje selektivní pozornost s reakčním chováním. Nutná je reakce na cílové podněty a vyhnutí se distraktorům.



**Obrázek 18.** Ukázky z modulů kognitivního tréninku RehaCOM

(zdroj: NÚDZ Klecany a Neuroterapie, 2020)



### 2.1.3. Opakovatelná baterie pro hodnocení neuropsychologického stavu (RBANS)

Ke zhodnocení kognitivních funkcí a jejich změny před a po intervenci byla vybrána Opakovatelná baterie pro hodnocení neuropsychologického stavu (RBANS, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status) a to především z důvodu krátké doby trvání (20-30 minut) a nízkého efektu nácviku (tzv. practice effect), což umožňuje test opakovaně použít během krátkého intervalu. Test nabízí také uspokojivou test-retest reliabilitu 0,84-0,88<sup>51</sup><sup>52</sup>. Dále je to dostupnost v českém prostředí a existence paralelních verzí (A a B) (Věchetová et al., 2018). Přestože byl test původně vytvořen na kognitivní testování pacientů s demencí (Randolph et al., 1998), byl opakovaně využíván i ke zjištění kognitivního deficitu u schizofrenie a ukázal se jako dostatečně senzitivní metoda. Při výzkumech u schizofrenních pacientů zachytil až o 2 směrodatné odchylky horší výkony oproti normální neklinické populaci (Loughland et al., 2007). Navíc koreloval snížený výkon v RBANS s progresí onemocnění (Brodská et al., 2017). Test jsme tak považovali za vhodný nástroj při zjišťování kognitivních změn pacientů během našeho výzkumu. Nevýhodou může být neexistence českých norem, využívány jsou tak původní zahraniční normy ze standardizačního vzorku 540 osob ve věku 20 až 89 let (Věchetová et al., 2018).

Baterie se skládá celkem ze 12 subtestů a zahrnuje úlohy testující celou škálu kognitivních funkcí: paměť, zrakově-prostorové schopnosti, řeč, exekutivní funkce, pozornost. Výhodou velkého rozsahu testovaných kognitivních funkcí je i možnost vytvoření neuropsychologického profilu pacienta. V následujícím textu si jednotlivé úlohy blíže popíšeme. V našem výzkumu byla použita česká verze testu RBANS, a to v paralelních formách A a B. Výsledky testu se převádí do indexových skóre dle norem. Indexový skóre je jak pro celkový výsledek testu, tak pro jednotlivé moduly: bezprostřední paměť, prostorové vnímání, řeč, pozornost, oddálené vybavení.

---

<sup>51</sup> Alternativně v úvahu připadalo hodnocení kognice testem MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB), který je určen primárně pro hodnocení kognitivních funkcí u schizofrenie. Doba administrace se však pohybuje mezi 70-90 minutami (tedy 3x tak déle, než je u RBANS) a s nižší test-retestovou reliabilitou (0,61-0,84) (Nuechterlein et al., 2008).

<sup>52</sup> Konsenzuálně je vyžadována hodnota reliability a vnitřní konzistence testu vyšší 0,8. Test-retestová reliabilita by měla být také vyšší než 0,7 (Věchetová et al., 2018).

## Položky testu RBANS formy A a B

V následující části si blíže představíme jednotlivé subtesty verze A a B testu RBANS.

### 1. Seznam slov

Úloha Seznam slov spočívá v zapamatování a vybavení seznamu 10ti nesouvisejících slov. Opakovány jsou celkem ve 4 pokusech, za kterými následuje okamžité vybavení. Slova mohou být vybavována v libovolném pořadí. Jedná se tak o obdobný test jako například v Reyově paměťovém testu učení (RAVLT)<sup>53</sup>. Testována je zejména krátkodobá auditivně-verbální paměť, schopnost verbálního učení a pozornost. Slova jsou záměrně vybrána tak, aby si byla fonologicky co nejméně podobná a nebyl mezi nimi přímý sémantický vztah (Randolph et al., 1998). Bodově jsou hodnocena jen správně vybavená přesná slova. Opakování slov v jednom pokusu a konfabulace obvykle svědčí o poruše paměťové stopy. Výhodou celkem 4 pokusů opakování slov je možnost pozorovat tzv. křivku učení. Pokud je narušena funkce učení, pak nedochází častým opakováním ke zlepšení výbavy a křivka učení má plochý charakter (Bartoš & Raisová, 2015).

Na tabulce 9 v ukázce ze srovnání verzí A a B vidíme, že se jedná v obou případech o sémanticky nesouvisející slova:

<b>Verze A</b>	obchod	balík	loket	jablko
<b>Verze B</b>	svíčka	cukr	vagón	Hotel

**Tabulka 9.** Srovnání ukázek ze seznamu slov verze A oproti verzi B

(převzato dle překladu: Krámská a Preiss)

### 2. Povídka

Krátká povídka se skládá ze 12 klíčových slov, které je nutné si vybavit. Povídka je opakována celkem ve dvou pokusech, vybavení následuje ihned. Testuje se především funkce pracovní a krátkodobé paměti. Jak vidíme na ukázce povídky na schématu číslo x, jedná se v obou verzích o ekvivalentní povídky. V obou případech je použit afektivně neutrální obsah s odpovídajícím počtem a druhem slov.

---

<sup>53</sup> Na rozdíl od RBANS obsahuje RAVLT 15 slov, která jsou předčítána 5x. Jako interferenci před posledním opakováním se využívala další sada slov. Nevýhoda je, že samotná zkouška RAVLT jen při fázi učení s distrakcí trvá 10-12 minut (Bartoš & Raisová, 2015).

<b>Verze A</b>	V úterý	čtvrtého	května	v Bratislavě, na Slovensku	3 alarmy upozornily
<b>Verze B</b>	V pondělí	pátého	března	v Olomouci na Moravě	udeřila náhlá povodeň

**Tabulka 10.** Ukázka ze srovnání povídek verze A a verze B

(převzato dle překladu: Krámská a Preiss)

### 3. Kopie figury

Ke zhodnocení zrakově-prostorových a konstrukčních schopností se používá modifikovaná verze Rey-Osttriethovy figury<sup>54</sup>. Úloha spočívá v zadání překreslit figuru dle vzoru a bez instrukce k zapamatování. Hodnocena je poté správnost jednotlivých útvarů kresby a jejich umístění. Celkem se hodnotí 10 částí figury dle přesně stanovených kritérií. Kresba testuje zejména úroveň zrakově-prostorových a motorických schopností, kvalitu a kapacitu vizuální paměti a pozornost (Bartoš & Raisová, 2015).

### 4. Orientace přímek

Subtest orientace přímek obsahuje celkem 10 obrazců různě orientovaných přímek. Úkolem je rozhodnout, který z obrazců odpovídá vzorovému. Přímky jsou otočené do 180 stupňů. Úloha testuje zrakově-prostorové schopnosti, zrakovou percepci a pozornost.

### 5. Pojmenování obrázků

Úkolem je pojmenovat celkem 10 předmětů, které by měly být jednoznačně a jednoslovně identifikovány. Pojmenování je uskutečňováno tzv. konfrontačně – podnětové obrázky jsou předkládány na jednotlivých kartách. Pokud je obrázek chybně percepčně vnímán, je možné poskytnout kategorizační nápovědu (např. druh nábytku). Při chybách v pojmenování lze soudit na možnou poruchu v sémantické paměti či agnózii.

### 6. Verbální fluence

Úloha na verbální fluenci patří do sémantického (kategoriálního) typu testů slovní produkce. Úkolem je vyjmenovat co nejvíce slov spadajících do zadané kategorie v limitu jedné minuty. Úloha testuje řečové schopnosti, psychomotorické tempo, exekutivní funkce,

<sup>54</sup> Rey-Osttriethova figura je oproti figuře v RBANS značně složitější. Hodnotí se celkem 24 částí obrazce, přičemž požadováno je nakreslení po krátkém intervalu (2-5 minutách), delším intervalu (po 45 minutách) a znovupoznání. Tím klade také větší časové nároky na administraci (Bartoš & Raisová, 2015).

pozornost, paměť a sémantické znalosti (Bartoš & Raisová, 2015). Při vyhodnocování výsledků se mimo malý počet jmenovaných slov, můžeme setkat i s intruzí odlišných kategorií a perseverací (opakování slov), které mohou svědčit pro poruchu paměti. Verze A a B se od sebe liší pouze zadanou kategorií slov.

## **7. Opakování čísel**

Úloha na opakování čísel spočívá v zopakování zadaných číslic ve stejném či opačném pořadí, dle instrukcí administrátora. Záměna pořadí číslic je považována za chybu. Se stupňující se náročností se zvyšuje počet zadaných čísel, které je nutno v jedné sekvenci zopakovat. (Například první úroveň obsahuje pouze číslice: 9-4; čtvrtá úroveň obsahuje číslice: 4-2-9-3-5). Při chybném zopakování je umožněn druhý pokus na stejné úrovni s jinými číslicemi. Při selhání i ve druhém pokusu se úloha ukončuje. S obdobnou úlohou je možné se setkat v testech Wechslerovy inteligenční škály (WAIS), v Montreálském kognitivním testu (MoCA). Úlohou se testuje především pracovní paměť a pozornost.

## **8. Symboly**

Úkolem je přiřazovat ke každému symbolu odpovídající písmeno. Úloha je časově ohraničená jednou minutou. Nutné je tak pracovat nejen rychle, ale také přesně. Testuje se pozornost, exekutivní funkce, zrakově-prostorová orientace. Obdobná úloha je také ve Wechslerově inteligenční škále (WAIS).

## **9., 10., 11., 12. Vybavení a rekognice seznamu slov, povídky a figury**

Na závěr testu je úkolem vybavit si paměťové úlohy, tedy seznam slov, povídku a figuru. Zkouší se také úroveň rekognice (tj. znovupoznání). Při špatné rekognici se usuzuje primárně na poruchu paměti, pokud je rekognice dobrá, usuzuje se spíše na poruchu v exekutivních funkcích. Vybavení slov a povídky ověřuje krátkodobou verbální paměť, vybavení figury krátkodobou vizuální paměť.

### **2.1.4. Polostrukturovaný rozhovor**

V kvalitativní části výzkumu jsme ke sběru dat použili polostrukturovaný rozhovor. Polostrukturovanost rozhovoru nám umožnila držet se stanovených témat tak, abychom mohli následně provést kvalitativní analýzu textu. Otázky byly vytvořeny v souladu s explorativním charakterem této části výzkumu a směřovaly ke zjištění postojů a názorů v souvislosti s námi provedenou intervencí. Cílem následné analýzy bylo zodpovědět

stanovené výzkumné otázky z části 1.2. Při tvorbě otázek k rozhovoru jsme vycházeli z doporučení Hendla (2016). Snažili jsme se tedy omezit možné nápovědy k odpovědím a řídit se zásadou jasnosti, srozumitelnosti a neklást více otázek najednou. Jasnost položené otázky jsme ověřovali dotazem, jak pacient otázce rozumí. Stanovené otázky v rozhovoru byly často prohlubovány sondáží (tzv. probing), kdy jsme doplňkově kladli další dotazy směřované k možným souvislostem a okolnostem, které nebyly z odpovědi na první otázku zřejmé. Otázky v rozhovoru jsme řadili chronologicky (od minulosti, po současnost k budoucnosti). Ještě před začátkem rozhovoru byl každý proband informován o obsahu a možnosti rozhovor kdykoli ukončit. Rozhovor byl nahráván na diktafon a následně doslovně přepsán. Časově trval kolem 10 minut, čímž splňoval požadavek pro krátký a nezatěžující rozhovor<sup>55</sup>. Otázky pokládané probandům v rámci rozhovoru byly následující:

**1) Jak byste vysvětlil/a pojmy: paměť, pozornost, schopnost vykonávat úkoly?**

Tato otázka otevírala rozhovor a začínala u obecného ujasnění, co si pacienti představují pod pojmy paměť, pozornost, schopnost vykonávat úkoly. Pokud se pojetí pacientů nějak výrazně odchylovalo nebo pacienti nedokázali odpovědět, podali jsme vysvětlení a uvedli příklady (např. problémy s pamětí se mohou projevat jako potíže pamatovat si děj knihy, ztrácet se v konverzaci, sledovat televizi).

**2) Jak jste vnímal/a paměť, pozornost a schopnost vykonávat úkoly před nemocí?**

Otázka byla zvolena záměrně obecně. Dle reakcí pacientů bylo nutné ji případně blíže konkretizovat (např. v jakých situacích jste si poruch všiml) a projít s pacientem historií jeho vnímání kognitivního výkonu až do stavu k nemoci.

**3) Jak byste popsal/a svůj prospěch v průběhu školní docházky?**

Otázkou jsme se snažili najít nějaké objektivnější zhodnocení kognitivních funkcí či případných vývojových poruch. Předpokládali jsme, že bezproblémový prospěch by svědčil spíše pro nepřítomnost kognitivní dysfunkce. Zároveň toto hodnocení bereme značně s rezervou a záměr je spíše explorativní.

---

<sup>55</sup> Vzhledem ke zdravotnímu stavu pacientů a programu na oddělení nebylo možné realizovat podrobnější a delší rozhovor.

**4) Jak byste popsal/a vliv nemoci na paměť, soustředění, schopnost vykonávat úkoly?**

Otázka vede ke zjištění vnímaných změn v kognitivních funkcích a jejich subjektivního popisu pacientem. Je tedy pro námi explorovanou oblast klíčová.

**5) Jak byste popsal/a případné změny během stimulace a tréninku?**

Zajímáme se, jaké změny pacienti zaznamenali během tréninku a stimulace.

**6) Pokuste se popsat, jak jste v průběhu týdne experimentu zvládal/a běžné činnosti v porovnání s týdnem před experimentem?**

Otázka je formulována otevřeně s cílem, aby pacienti popsali konkrétní situace. Chceme zjistit, jestli pacienti vnímají nějakou změnu ve zvládnutí běžných činností po stimulaci s tréninkem.

**7) Jak jste se cítil/a při stimulaci stejnosměrným proudem?**

Otázka směřuje k exploraci, jak pacienti vnímali stimulaci a ke zjištění jejich postoje k přístroji. V doplňujícím tzv. probingu se snažíme zmapovat také případné obavy a vedlejší účinky.

**8) Jak na Vás působily úlohy v kognitivním tréninku?**

Zajímá nás názor pacientů na kognitivní trénink a jednotlivé úlohy. Zmapování této oblasti považujeme za důležité vzhledem k tomu, že postoje ke kognitivnímu tréninku mohou ovlivňovat celkovou motivaci pacientů a jejich vnímání prováděné intervence.

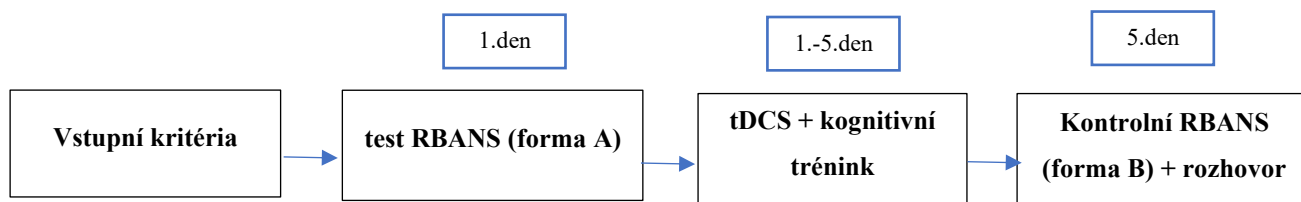
**9) Jak a kde byste si případně uměli představit, že byste trénink se stimulací prováděli i mimo NUDZ?**

Otázkou se snažíme se zmapovat případný zájem, představy a motivaci pacientů v pokračování s kognitivním tréninkem a stimulací.

## 2.2. Harmonogram a výzkumný design

Harmonogram výzkumu byl původně naplánován na období od října 2019 do jara 2020. Studie byla započata v říjnu roku 2019 a do finální fáze zpracování dat se měla dostat na jaře 2020. Vzhledem k mimořádné situaci se zavedenými opatřeními od 11. března 2020, byla studie od března až do července 2020 přerušena. Následně byla krátce obnovena koncem července a v srpnu 2020. Zhoršující se epidemiologická situace na podzim 2020 vedla k předčasnému ukončení studie. Budeme tudíž pracovat s menším vzorkem, než bylo původně plánováno.

Průběh experimentu byl u každého probanda identický. Stimulace s kognitivním tréninkem probíhala vždy od pondělí do pátku pro jednoho probanda. Trénink se stimulací trval celkem hodinu čistého času (15 minut x 4 moduly tréninku; 30 minut stimulace tDCS souběžně s tréninkem). V pondělí a pátek byli pacienti navíc testováni screeningovým testem RBANS (verze A, B). Poslední den byli rovněž požádáni o krátký rozhovor. V pondělí a pátek tak byla celková doba delší, většinou nepřesáhla více jak 90 minut. Přesný časový harmonogram je znázorněn na obrázku 19.



**Obrázek 19.** Průběh výzkumu

Vzhledem k vysoké technické, časové a koordinační náročnosti, nebylo možné výzkum provést jednou osobou a počítalo se se zapojením dalších osob. Průběh a možnosti výzkumu se také odvíjely od koordinace a časových možností jednotlivých realizátorů výzkumu. Primárně byl experiment realizován Mgr. Veronikou Voráčkovou. Autorka této práce byla do metod zaškolená a podílela se na realizaci ve variabilní frekvenci (1x až 3x týdně). Rozhovory s pacienty byly prováděny pouze autorkou práce.

Technická náročnost práce spočívala také v nutnosti funkčních zařízení na stimulaci tDCS a dostupného počítače pro realizaci počítačového tréninku. Dalším požadavkem byla také specifická skupina pacientů vybíraných dle stanovených kritérií. Nutná byla fungující kooperace s ošetřujícími lékaři při výběru vhodného pacienta, nezbytnosti souhlasu a

motivace pacienta, rezervace místností a metod, přizpůsobení časovému harmonogramu oddělení.

Experiment probíhal za standardních podmínek v dopoledních hodinách v dobře osvětlené tiché místnosti s minimalizací rušivých prvků. Přestávka byla pacientům nabízena v pondělí a pátek, kdy byla časová náročnost experimentu vyšší (tj. více jak 1 hodina).

### **2.3. Proměnné ve výzkumu**

Do výzkumu zasahovala celá řada proměnných. Nezávisle proměnné, které byly námi zvoleny, jsou parametry stimulace (intenzita proudu, délku stimulace, četnost a pravidelnost stimulací, umístění elektrod) a souběžný kognitivní trénink v RehaCOM (jeho trvání a zvolené úlohy). Závislé proměnné tvořily cíle a výstupní data experimentu, mezi ně patří výsledek v kognitivním testu RBANS (verze A a B). Vedle těchto základních výzkumných proměnných musíme počítat také s možností vlivu třetí tzv. rušivé proměnné. Rušivé proměnné obvykle mají nežádoucí vliv na závislé proměnné, a proto se snažíme jejich působení omezit. Rušivou proměnnou v našem výzkumu mohly být jak biologicko-psychologické vlivy, tak vlivy prostředí. Mezi biologické vlivy můžeme zařadit fyziologický stav mozku, který může ovlivňovat odpověď na stimulaci. A další proměnné jako jsou věk, pohlaví, genetické faktory aj. Vliv psychofarmak jsme se snažili minimalizovat a pacienti byli během experimentu na stabilní psychiatrické medikaci. Mezi psychologické vlivy můžeme zařadit psychický stav jedince a jeho motivaci, případné stresující faktory, které by mohly vést k ovlivnění kognitivního výkonu. V neposlední řadě je třeba zmínit i možný vliv prostředí, který byl však minimalizován tím, že experiment byl prováděn vždy v tiché místnosti pouze za přítomnost experimentátora.

Nutno je také zmínit, že řada účastníků současně podstupovala jinou experimentální studii, během níž proběhlo komplexní neuropsychologické vyšetření a magnetická rezonance mozku. Tato nežádoucí proměnná mohla ovlivňovat motivaci účastníků a jejich kognitivní zatížení. Z organizačních a technických důvodů nebylo však možné náš výzkum bez této souběžné paralelní studie provést.



## 2.4. Metody analýzy a zpracování dat

V této části se stručně seznámíme s použitými přístupy ke zpracování dat v kvantitativní a kvalitativní části. Konkrétní datové řešení nalezneme ve výsledcích.

### 2.4.1. Kvantitativní zpracování dat

K prověření výše stanovených hypotéz bylo zapotřebí provést řadu statistických analýz. Analýzy byly provedeny ve statistickém softwaru Jamovi. Hladinu významnosti používáme konvenčních  $\alpha = 0,05$ . Předtím než jsme přistoupili k samotnému statistickému testování hypotéz, bylo nutné ověřit, zda je vzorek srovnatelný z hlediska sociodemografie, tj. věku, vzdělání a pohlaví. K tomuto účelu jsme použili neparametrické metody, abychom se vyhnuli případnému ovlivnění extrémními hodnotami a malým vzorkem. Pro zjištění srovnatelnosti skupin z hlediska věku a vzdělání jsme použili Krustal-Wallisův test pro nezávislé výběry. Pro srovnání skupin dle zastoupení obou pohlaví byl použit Pearsonův Chí-kvadrát test.

První a druhou výzkumnou hypotézu jsme poté testovali pomocí neparametrického Mann-Whitneyho U-testu, který pracuje s pořadími a pravděpodobností výskytu hodnot v daném výběru. Vzorek byl poměrně malý a nepředpokládali jsme normální rozložení dat, proto jsme nepoužili klasický nezávislý t-test. Vzhledem k tomu, že testujeme více hypotéz na stejných datech, bude nutné využít korekci na vícečetné testování, aby se  $p$ -hodnota udržela na požadované hladině významnosti 0,05. K tomuto účelu jsme využili Holm-Bonferroniho korekci hladiny významnosti, která zohledňuje vícečetné testování a je také vhodnější než samotná Bonferroniho korekce, která je k nízkým  $p$ -hodnotám konzervativnější.

Vzhledem k tomu, že kvůli malému souboru předpokládáme nízkou statistickou sílu, budeme věnovat pozornost i popisné statistice ve formě grafů a komentářů.

### 2.4.2. Kvalitativní zpracování dat

Způsob kvalitativní analýzy dat byl volen s ohledem na cíl zodpovědět výzkumné otázky a možnosti, které nám k tomu nasbíraná data nabízela. Zpracování dat muselo být také přizpůsobeno nevelkému souboru pacientů a stručnosti rozhovorů. Vzhledem k těmto skutečnostem jsme nepočítali s tím, že by sesbíraná data byla vhodná k přístupu zakotvené teorie, jejímž cílem je tvorba teorie na základě získaných dat (Hendl, 2016). Naším cílem bylo zejména získat z dat odpovědi na námi stanovené výzkumné otázky (viz kap.1.2.).

K tomuto účelu jsme použili interpretaci dat dle techniky vyložení karet (Hendl, 2016). Proces analýzy dat dále podrobněji popíšeme. Při práci s daty jsme postupovali podle níže uvedeného obrázku 20:



**Obrázek 20.** Práce s kvalitativními daty

Sběr dat byl proveden polostrukturovaným rozhovorem, který byl nahráván na diktafon. Práce s daty poté začala doslovným přepisem nahrávek a přípravou k následnému kódování textu. Kódování nám pomáhalo k rozkrytí a interpretaci dat. Standardně se rozlišuje otevření, axiální a selektivní kódování<sup>56</sup> (Hendl, 2016). V práci jsme použili kódování otevřené, které je považováno za jakousi počáteční analýzu textu, jejímž cílem je najít témata a označit je. V našem případě se jednalo o témata týkající se vnímaných změn kognitivních funkcí a postojů k tréninku a stimulaci. Kódovali jsme významové celky, což znamenalo slova (např. netrpělivost), slovní spojení (např. špatné soustředění) nebo jednoduché věty (např. dobrá paměť v dětství). Další částí kvalitativní analýzy byla identifikace obecnějších kategorií pomocí kódů. Kódy v tomto případě představují dimenze identifikovaných kategorií. V našem případě se tak jednalo například o kategorii „vlastností“. Kategorie byly tvořeny *ad hoc* dle nasbíraného materiálu. Technika vyložení karet pracovala s kategoriemi vzniklými na základě otevřeného kódování a spočívala v sestavení textu na základě obsahu vzniklých kategorií. Text poskytoval odpovědi na výzkumné otázky stanovené v část 1.2.

## 2.5. Etika výzkumu

Studie se řídila etickými standardy definovanými Americkou psychologickou asociací (APA, 2010) a ještě před započítím byla schválena etickou komisí Národního ústavu duševního zdraví v Klecanech. Každý zařazený pacient podepsal informovaný souhlas a byl mu srozumitelně a jasně vysvětlen cíl, účel a rizika studie. Zároveň byl seznámen s možností

---

<sup>56</sup> Axiální kódování slouží k propojování různých kategorií a hledání příčin, důsledků, podmínek interakce apod. Selektivní kódování vychází z axiálního kódování, ve kterém vyhledává hlavní témata a kategorie, které slouží pro navržení teorie (Hendl, 2016).

kdykoli od studie odstoupit bez udání důvodu. Účast ve výzkumu ani jeho realizace nebyla nabízena ani provedena ošetřujícím lékařem a spojena s jakýmkoli výhodami na oddělení.

### **3. Výzkumný soubor**

Výzkumný soubor byl tvořen pacienty hospitalizovanými v Národním ústavu duševního zdraví v Klecanech. Pro zařazení do studie bylo podmínkou podepsat informovaný souhlas. Zařazení mohli být také jen pacienti, kteří odpovídali námi stanoveným kritériím. Mezi vstupní kritéria patřila diagnóza ze schizofrenního okruhu (F2X, dle DSM-5), věk v rozmezí 18-50 let, stabilní antipsychotická léčba, stav umožňující podepsat informovaný souhlas a skór v PANSS svědčící pro mírnou až střední symptomatiku. Tyto údaje vyhodnocoval ošetřující lékař a nám nebyly přístupné.

Mezi vylučovací kritéria patřila další psychiatrická komorbidita na ose I (zahrnuje všechny psychologické kategorie kromě poruch osobnosti a mentální retardace) a na ose II (zahrnuje poruchy osobnosti a mentální retardace). Cílem tak byla minimalizace nežádoucích proměnných způsobených jiným onemocněním než ze schizofrenního okruhu. Stimulace tDCS nemohla být také provedena, pokud pacient trpěl některým onemocněním na lebce v oblasti přikládání elektrod (kožní onemocnění, zlomenina), kontraindikací byla také epilepsie v anamnéze, těhotenství, závažná somatická onemocnění, závislost na návykových látkách. Vstupní a vylučovací kritéria uvádíme v tabulce 11.

### **Vstupní kritéria**

- 1) Diagnóza z okruhu F2X
- 2) Věk v rozmezí 18-50 let
- 3) Bez akutní psychotické symptomatiky a na stabilní antipsychotické medikaci (alespoň 2 týdny před zahájením studie)
- 4) Duševní stav umožňující porozumět a podepsat informovaný souhlas
- 5) Skór v pásmu svědčící pro mírnou až střední symptomatiku na Škále pozitivní a negativní symptomatiky (PANSS)  $\leq 75$

### **Vylučovací kritéria**

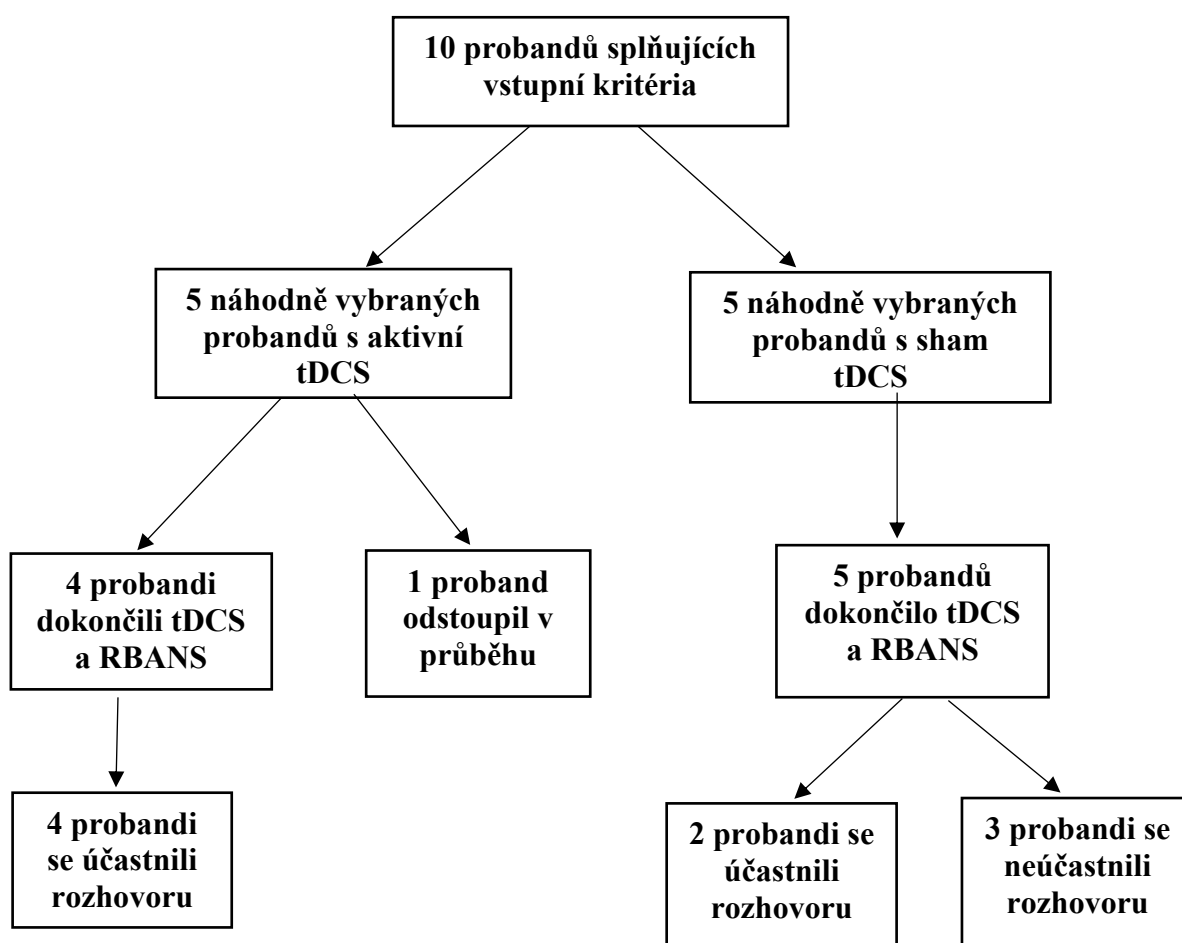
- 1] Psychiatrická komorbidita na ose I a II podle DSM 5 během 6 měsíců před zařazením do studie.
- 2] Kontraindikace tDCS (kožní onemocnění, povrchní poškození a zlomenina nebo porušení lebky v oblasti stimulace, epilepsie, kovové destičky v hlavě).
- 3] Nedostatečná léčba psychózy podle doporučených pokynů (trvání, dávka).
- 4] Těhotenství nebo kojení.
- 5] Pacienti se závažnými a / nebo nestabilními somatickými poruchami (kardiovaskulární choroby, novotvary, endokrinologické poruchy atd.).
- 6] Pacienti léčení elektrokonvulzivní terapií méně než 3 měsíce před zařazením nebo trpící neurologickou poruchou (např. epilepsií, trauma hlavy se ztrátou vědomí).
- 7] Vyloučení závislosti na návykových látkách.
- 8] Senzorické nebo motorické oslabení, které brání účasti v programu denního stacionáře a absolvování kognitivního tréninku.

#### ***Tabulka 11. Vstupní a vylučovací kritéria***

(převzato podle synopse Pharmabrain, NÚDZ Klecany)

### 3.1. Popis vzorku

V následující části si popíšeme vzorek, se kterým jsme ve studii pracovali. Vzhledem k tomu, že výzkum byl kvantitativně-kvalitativního charakteru a vzorek se v obou částech mírně lišil, uvádíme popis zvlášť pro kvantitativní a zvlášť pro kvalitativní část. Pacienti byli do studie zařazováni od října 2019 až do srpna 2020 (s několika měsíčním přerušením) a celkem studii absolvovalo 10 pacientů, z nichž 1 během výzkumu ze studie odstoupil. Kvantitativní část studie dokončilo 9 pacientů, kvalitativní část celkem 6. Postup probandů výzkumem je znázorněn na obrázku 21.



*Obrázek 21. Grafické znázornění účasti probandů ve výzkumu*

### 3.1.1. Vzorek v kvantitativní části

Do výzkumného souboru bylo v období října 2019 až do srpna 2020 zařazeno celkem 9 pacientů s diagnózou z okruhu F2X, kteří splnili vstupní kritéria. Diagnosticky tedy spadali všichni pacienti do schizofrenního spektra a měli prokázaný kognitivní deficit. Účastníci byli ve věkovém rozmezí od 20 do 36 let a jejich rodným jazykem byla čeština. Pacienti byli náhodně a dvojitě zaslepeně rozřazeni do skupiny s aktivní stimulací (4) a sham stimulací (5). Popis sociodemografických charakteristik je shrnut v tabulce 12.

	Skupina s aktivní stimulací n=5	Skupina s sham stimulací n=4	Celkem n=9
Pohlaví (ženy:muži)	3:2	2:2	5:4
Věk m ± sd (min.-max.)	27,2 ± 6,3 (20 – 36)	27,5 ± 6,9 (20 – 36)	27,3 ± 6,3 (20 – 36)
Počet let vzdělání M ± SD	13 ± 2,7	11,8 ± 2,6	12,3 ± 2,6
RBANS A* M ± SD (0-160) bodů	69,2 ± 15,8	88,7 ± 16,4	77,8 ± 16,8
RBANS B M ± SD (0-160) bodů	68,8 ± 15,1	88,7 ± 16,3	77,6 ± 15,1

(M – průměr, SD – směrodatná odchylka, min. – minimální hodnota, max. – maximální hodnota)

\*při vstupním měření v 1.den experimentu

#### *Tabulka 12. Sociodemografické charakteristiky vzorku*

Z tabulky vidíme, že pacienti byli ve věkovém rozmezí 20 až 36 let, s průměrným věkem 27,3 let a směrodatnou odchylkou 6,7 let. Dle zastoupení pohlaví bylo ve vzorku pět žen a čtyři muži. Dva respondenti uvedli jako nejvyšší stupeň dosaženého vzdělání základní školu, tři byli vyučeni (s maturitou) a tři byli středoškolsky vzdělání. Vysokoškolské vzdělání měl jeden respondent studie. Celkový průměrný skóre dosažený v testu RBANS ve verzi A byl 77,8 bodů se směrodatnou odchylkou ± 16,8 a ve verzi B 77,6 bodů se směrodatnou odchylkou ± 15,1 bodů.

### 3.1.2. Vzorek v kvalitativní části

Do kvalitativní části studie zapojilo celkem 6 pacientů, všichni absolvovali předchozí část výzkumu (stimulaci tDCS souběžně s kognitivním tréninkem a test RBANS verzi A a B). V kvalitativním vzorku byli čtyři pacienti s aktivní stimulací a dva se stimulací shamovou.

Pacienti v kvalitativní části byli ve věkovém rozmezí 20 až 36 let. Průměrný věk vzorku byl 27,66 let se směrodatnou odchylkou 6,7 let. Mediánem bylo 25 let. Dle zastoupení pohlaví

byli ve vzorku čtyři ženy a dva muži. Dva respondenti uvedli jako nejvyšší stupeň dosaženého vzdělání základní školu, jeden byl vyučen (s maturitou) a dva byli středoškolsky vzdělání. Vysokou školu absolvoval jeden respondent studie.

Pacienti zahrnutí v kvalitativní části měli průměrný celkový skóre testu RBANS ve verzi A 83 bodů se směrodatnou odchylkou  $\pm 15,84$  bodů, ve verzi B byl celkový průměrný skóre 83,66 bodů se směrodatnou odchylkou  $\pm 15,10$  bodů.

## **4. Výsledky**

V následující části představíme výsledky z kvantitativního a kvalitativního šetření. Shrnutí a podrobnější rozbor výsledků je obsahem diskuse.

### **4.1. Kvantitativní část: výsledky**

Jak již bylo uvedeno v metodologické části vzhledem k velikosti souboru byly použity neparametrické statistické metody. Naším prvním cílem bylo prověřit vhodnost vzorku ke statistickým analýzám. Zajímala nás srovnatelnost kontrolní a experimentální skupiny z hlediska sociodemografie (věk, vzdělání, pohlaví). Srovnatelnost skupin je podstatným předpokladem pro realizaci dalších analýz. Následně jsme se věnovali statistickému testování hypotéz, tj. rozdílů skóre testu RBANS (verze A, B) v experimentální a kontrolní skupině.

#### **1) Sociodemografické parametry vzorku**

Pro zjištění srovnatelnosti skupin na základě dosaženého vzdělání a věku jsme použili Krustal-Wallisův test. Srovnatelnost skupin na základě zastoupení jednotlivých pohlaví byla zjištěna pomocí Pearsonova chí-kvadrát testu.

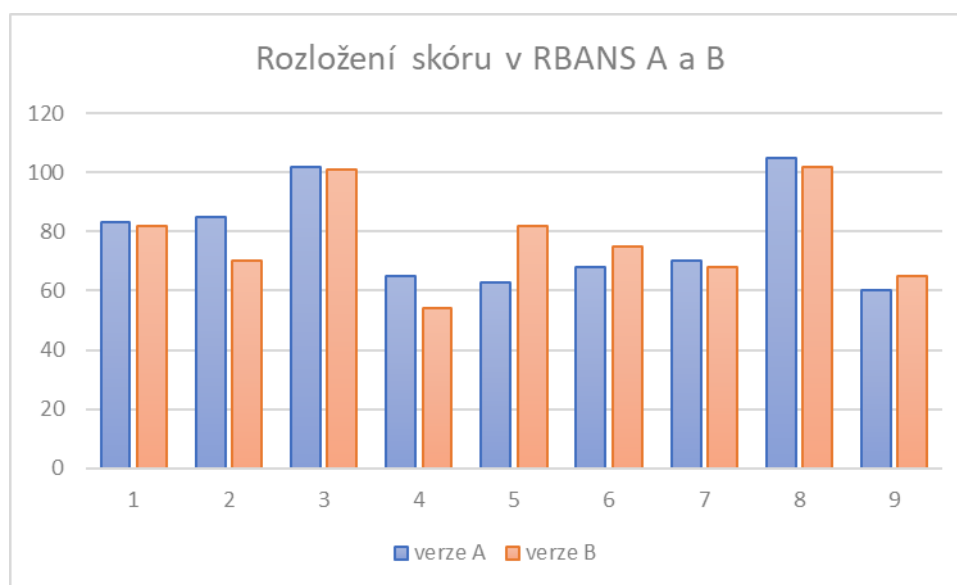
Z analýzy Krustal-Wallisovým testem jsme zjistili, že experimentální a kontrolní skupina se signifikantně neliší jak v dosaženém vzdělání ( $\chi^2=0,146$ ;  $df=1$ ;  $p=0,702$ ), tak ani z hlediska věku ( $\chi^2=0,00$ ;  $df=1$ ;  $p=1,000$ ). Dále jsme pomocí Pearsonova chí-kvadrát testu zjistili rovnoměrné rozložení (nezávislost) pohlaví ve skupinách ( $\chi^2=0,0900$ ;  $n=9$ ;  $df=1$ ;  $p=0,764$ ).

Na základě provedených analýz můžeme tedy konstatovat, že skupiny s aktivní a sham stimulací jsou vzájemně srovnatelné z hlediska sociodemografických parametrů.

#### **2) Vliv stimulace a kognitivního tréninku na skóre v testu RBANS**

Hlavním cílem naší studie bylo prověření stanovených výzkumných hypotéz. To znamenalo pomocí statistického testu analyzovat, zda je mezi experimentální a kontrolní skupinou signifikantní rozdíl jak v celkovém, tak v dílčích skórech testu RBANS. K tomu bylo zapotřebí vypočítat nejprve velikost rozdílu ve skórech ve verzi A a B pro každého probanda (tedy před a po intervenci). Následně byla zjišťována statistická významnost tohoto rozdílu v souvislosti se zařazením probanda (s aktivní nebo sham stimulací). Ke zjištění významnosti jsme použili Mann-Whitneyho U test, který pracuje s pořadími a počtem výskytu hodnot v daném výběru. Vzhledem k tomu, že hypotézy jsme formulovali jednostranně, přizpůsobili jsme tomu i statistické nastavení p-hodnot. Podrobná data z analýzy uvádíme v tabulce 13.

Rozložení dosaženého kompozitního skóru v testu RBANS pro každého probanda (bez souvislosti se skupinou) jsme ilustrovali v grafu 1. Rozložení skóru u skupiny s sham stimulací je znázorněno v grafu 2 a u skupiny s aktivní stimulací v grafu 3.

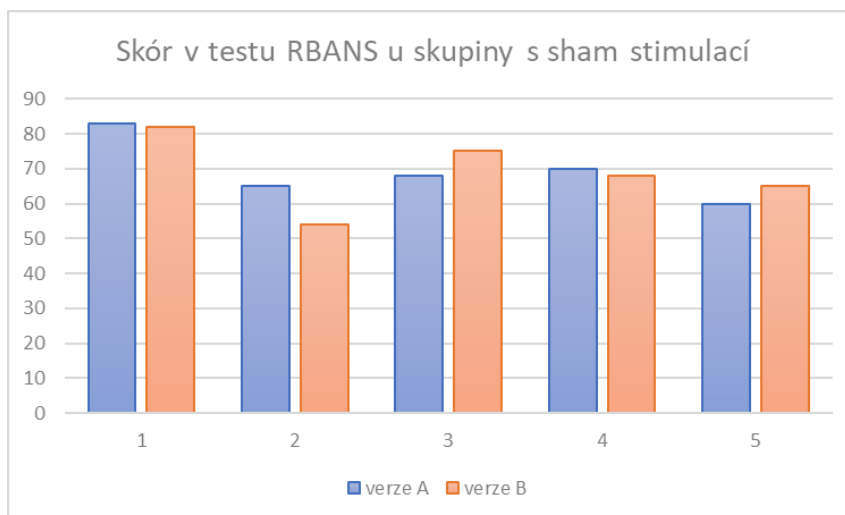


osa x: probandi  
osa y: počet dosažených bodů v RBANS

**Graf 1.** Znáznornění rozložení kompozitního skóru v testu RBANS ve verzi A a B nezávisle na skupině

Z grafu 1 vidíme poměrně rovnoměrné rozložení v kompozitním skóru u většiny probandů. U probandů 2 a 4 vidíme zhoršení, u probanda 5 naopak zlepšení. Pouze z intuitivního rozboru grafického znázornění nelze však soudit na signifikanci.

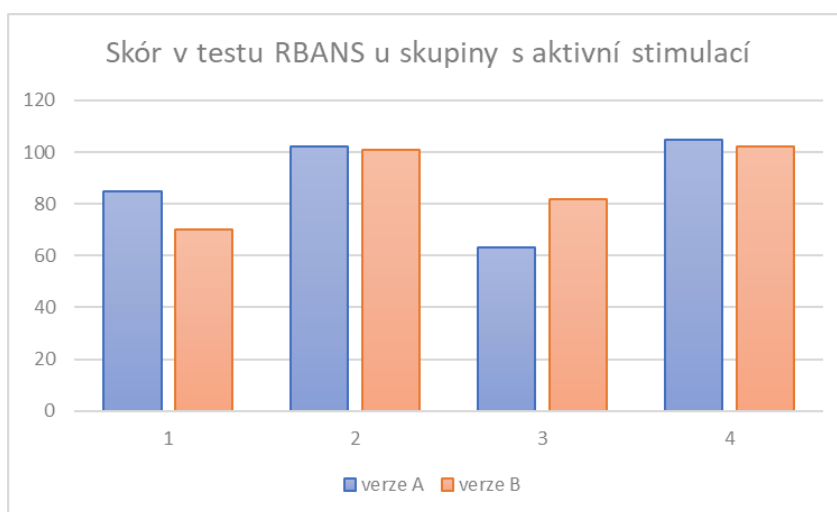




osa x: probandi  
osa y: počet dosažených bodů v RBANS

**Graf 2.** Znárodnění dosaženého skóru v testu RBANS u skupiny s sham stimulací

Z grafu 2 vidíme poměrně rovnoměrně rozložené skóre v testu před a po intervenci bez výraznějších změn. Pouze u probanda 2 můžeme vidět výraznější zhoršení v kompozitním skóru ve verzi B.

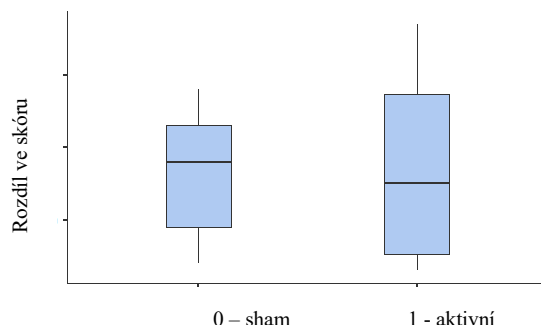


osa x: probandi  
osa y: počet dosažených bodů v RBANS

**Graf 3.** Znárodnění dosaženého skóru v testu RBANS u skupiny s aktivní stimulací

Vzhledem k malému vzorku je graf 3 obtížné interpretovat. Dalo by se uvažovat zda např. proband 3 nemohl z provedené intervence těžit, mohlo se však jednat o řadu jiných faktorů. Proband 1 se naopak ve skóru zhoršil, u probandů 2 a 4 vidíme skór poměrně vyrovnaný.

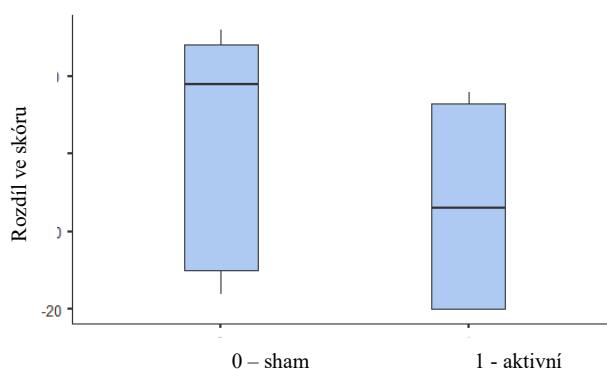
Vzhledem k malému souboru je využití neparametrických metod na místě. Dále se podíváme na grafické znázornění mediánů a mezikvartilového rozpětí, které jsme ilustrovali na krabicových grafech pro jednotlivé indexové skóry a kompozitní skór v testu RBANS.



osa x: 0 – sham stimulace 1 – aktivní stimulace  
osa y: rozdíl ve skóru verze A a B (před a po intervenci) testu RBANS

**Graf 4.** Rozdíl v indexovém skóru v krátkodobé paměti mezi aktivní a sham skupinou

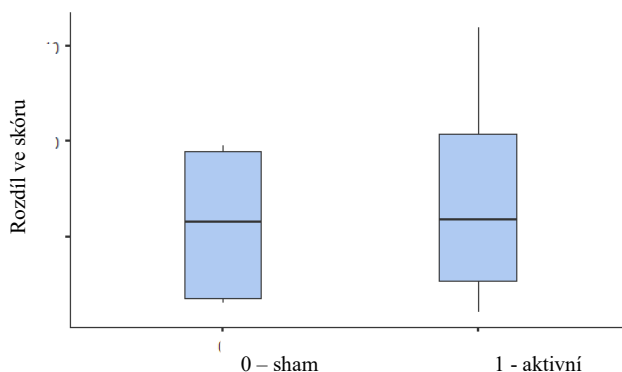
Z krabicového grafu 4, který znázorňuje rozdíl v indexovém skóru pro krátkodobou paměť ve verzi A a B pro každou skupinu, vidíme medián, který byl u skupiny s neaktivní stimulací -2 body a u skupiny s aktivní stimulací -5 bodů. Čili jednalo se v obou případech o zhoršení oproti stavu před provedením intervence. Statisticky jsme nezjistili signifikantní rozdíl ( $p=0,548$ ).



osa x: 0 – sham stimulace 1 – aktivní stimulace  
osa y: rozdíl ve skóru verze A a B (před a po intervenci) testu RBANS

**Graf 5.** Rozdíl v indexovém skóru v konstrukčních schopnostech mezi aktivní a sham skupinou

Krabicový graf 5 znázorňuje opět medián rozdílů ve skórech před a po intervenci. U skupiny s sham stimulací je medián 9 bodů, u skupiny s aktivní stimulací -7 bodů. Rozdíl dle Mann-Whitneyho U testu signifikantní není ( $p=0,088$ ).

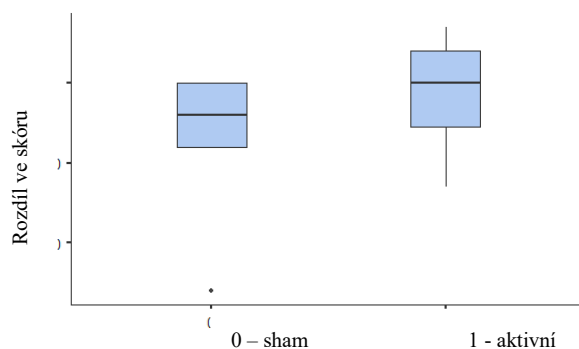


osa x: 0 – sham stimulace 1 – aktivní stimulace

osa y: rozdíl ve skóru verze A a B (před a po intervenci) testu RBANS

**Graf 6.** Rozdíl v indexovém skóru v řečových schopnostech mezi aktivní a sham skupinou

Rozdíl ve skóru v řečových schopnostech měl u skupiny s sham stimulací medián 3 body, u skupiny s aktivní stimulací byl medián 3,5 bodů. Signifikantní rozdíl se nenašel ( $p=0,548$ ).

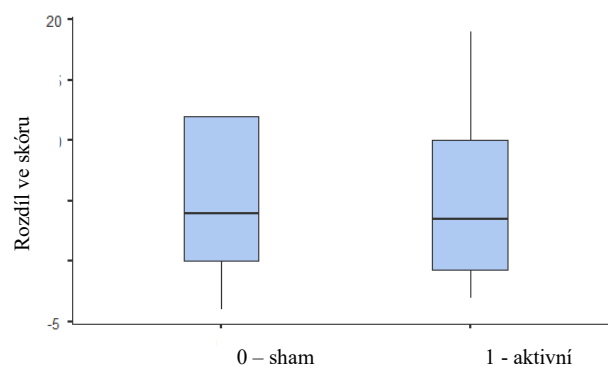


osa x: 0 – sham stimulace 1 – aktivní stimulace

osa y: rozdíl ve skóru verze A a B (před a po intervenci) testu RBANS

**Graf 7.** Rozdíl v indexovém skóru v pozornosti mezi aktivní a sham skupinou

Obdobně je tomu i u rozdílu ve skóru před a po intervenci v pozornosti. Medián ve skupině s neaktivní stimulací byl -4 body a ve skupině s aktivní stimulací 0 bodů. Rozdíl je statisticky nesignifikantní  $p= 0,866$ .

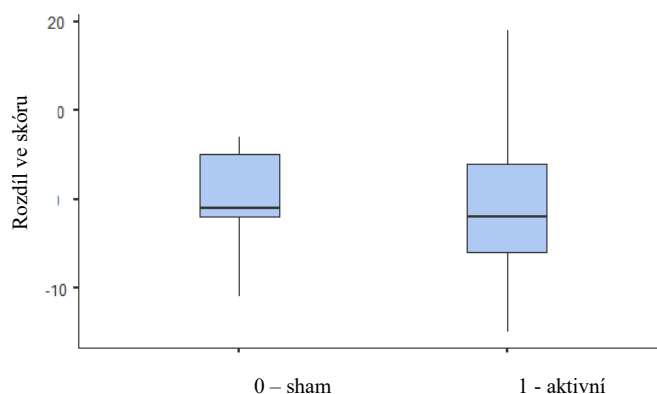


osa x: 0 – sham stimulace 1 – aktivní stimulace

osa y: rozdíl ve skóru verze A a B (před a po intervenci) testu RBANS

**Graf 8.** *Rozdíl v indexovém skóru v krátkodobé paměti mezi aktivní a sham skupinou*

Graf x znázorňuje rozdíl ve skóru v krátkodobé paměti před a po intervenci. U skupiny s neaktivní stimulací byl medián 4 body, u skupiny s aktivní stimulací byl medián 3,5 bodů. Opět se jednalo o nesignifikantní rozdíl ( $p=0,598$ ).



osa x: 0 – sham stimulace 1 – aktivní stimulace

osa y: rozdíl ve skóru verze A a B (před a po intervenci) testu RBANS

**Graf 9.** *Rozdíl celkovém skóru verze A a B testu RBANS mezi aktivní a sham skupinou*

Medián rozdílu v celkovém skóru byl u skupiny s sham stimulací -1 a u skupiny s aktivní stimulací -2. Jednalo se tedy spíše o zhoršení. Rozdíl byl opět nesignifikantní ( $p=0,403$ ).

Podrobně jsme výsledky shrnuly v následující tabulce 13.

Subtesty	Skupina s aktivní stimulací			Skupina s neaktivní stimulací			U-statistika	p-hodnota	Hladina významnosti po Holm-Bonferroniho korekci
	Před stimulací a tréninkem RBANS A (M ± SD bodů)	Po stimulaci a tréninku RBANS B (M ± SD bodů)	Rozdíl RBANS A a B (suma ± SD bodů)	Před stimulací a tréninkem RBANS A (M ± SD bodů)	Po stimulaci a tréninku RBANS B (M ± SD bodů)	Rozdíl RBANS A a B (suma ± SD bodů)			
Seznam slov (max. 40)	33,2 ± 5,5	30,5 ± 8,5	-2,7 ± 5,2	24,6 ± 5,2	23 ± 7,4	-1,6 ± 5,3	7,50	0,770	0,003
Povídka (max. 24)	19,5 ± 4,8	20 ± 4,9	0,5 ± 2,3	11,8 ± 5,7	11,6 ± 5,3	-0,2 ± 2,3	8,00	0,732	0,003
Kopie figury (max. 20)	18,7 ± 1,3	18 ± 2,1	-0,7 ± 1,7	18,4 ± 1,3	18,4 ± 1,9	0 ± 1,8	7,50	0,310	0,003
Orientace přímek (max. 20)	17,5 ± 1,9	17 ± 1,4	-0,5 ± 2	16,6 ± 2,5	16,4 ± 2,1	-0,2 ± 1,7	7,50	0,308	0,003
Pojmenování obrázků (max. 10)	9,5 ± 0,7	9,7 ± 0,3	0,2 ± 0,8	9,8 ± 0,7	10 ± 0,3	0,2 ± 0,8	9,00	0,442	0,004
Verbální fluence (max. 40)	19,2 ± 4,4	20,2 ± 3,4	1 ± 5,6	17 ± 4,2	18,4 ± 3,5	1,4 ± 5,4	9,50	0,500	0,004
Opakování čísel (max. 16)	9,2 ± 1,7	10 ± 2,3	0,7 ± 0,8	8,8 ± 1,5	8 ± 2	-0,8 ± 1,6	5,50	0,896	0,004
Symbyly (max. 89)	45,7 ± 12,8	44 ± 10,5	-1,7 ± 9,2	39 ± 11,2	34,4 ± 9,4	-4,6 ± 9,4	7,50	0,770	0,005
Vybavení: Seznam slov (max. 10)	6,5 ± 1,9	7 ± 2,5	0,5 ± 0,9	4 ± 1,8	4,4 ± 2,2	0,4 ± 1,2	10,00	0,551	0,005
Rekognice slov (max.20)	19 ± 3,6	18,7 ± 1,1	-0,2 ± 2,8	15,8 ± 3,1	17,8 ± 1,3	2 ± 2,7	4,50	0,096	0,006
Vybavení: Povídky (max.12)	10,5 ± 2,2	10,7 ± 2,7	0,2 ± 1,2	6,4 ± 3,6	6,4 ± 3,1	0 ± 1,5	8,00	0,734	0,006
Vybavení: Figury (max.20)	15,2 ± 4,2	17,5 ± 4,1	2,2 ± 3,8	11,8 ± 4,1	14,2 ± 3,6	2,4 ± 4,3	8,50	0,402	0,007
Indexový skór Paměť (max. 160)	104,7 ± 22,5	102,2 ± 26,3	-2,5 ± 12	73,6 ± 21,3	70 ± 23,2	-3,6 ± 11,7	10,00	0,548	0,008
Indexový skór: Vizuoprostor. Vnímání (max. 160)	96 ± 11,6	89,5 ± 15,9	-6,5 ± 15,3	88,8 ± 13,2	90 ± 15	1,2 ± 14,4	4,00	0,088	0,010
Indexový skór: Řeč (max. 160)	87,7 ± 15,8	96,5 ± 10,3	8,7 ± 20,8	88 ± 14,6	90,6 ± 10	2,6 ± 19,5	10,00	0,548	0,013
Indexový skór: Pozornost (max. 160)	79 ± 16	77,5 ± 19,9	-1,5 ± 6,2	68,6 ± 14,2	61 ± 17,9	-7,6 ± 9,8	6,00	0,866	0,017

<b>Indexový skóre: Oddálené vybavení (max. 160)</b>	90,7 ± 25,7	96,5 ± 24,6	5,7 ± 7,3	61 ± 25,1	65,8 ± 23,7	4,8 ± 9	9,50	0,598	0,025
<b>Celkový skóre (max. 160)</b>	88,7 ± 17,7	88,7 ± 17,6	0 ± 10,4	69,2 ± 16,8	68,8 ± 16	-0,4 ± 6,3	8,5	0,403	0,050

M – průměr; SD – směrodatná odchylka

Hladina signifikance pro Holm-Bonferroniho korekci je  $\alpha=0,0027$

**Tabulka 13.** *Dosažené skóre v testu RBANS verze A a B pro skupinu s aktivní a sham stimulací*

Při sestavování tabulky 13 jsme postupovali tak, že jsme nejprve spočítali průměrné skóre a směrodatné odchylky v jednotlivých subtestech v souvislosti se skupinou pro verzi A a B (před a po intervenci). Například skupina s aktivní stimulací dosáhla v subtestu na verbální fluency ve verzi A průměrně 19,2 bodů se směrodatnou odchylkou 4,4 bodů. Ve verzi B dosáhla v témže subtestu průměrně 20 bodů se směrodatnou odchylkou 3,4 bodů. Následně jsme spočítali rozdíl mezi průměrným dosaženým skórem ve verzi A a B. Odečítali jsme verzi A od verze B, jelikož jsme předpokládali vyšší výsledek ve verzi B po intervenci. Ve skupině s aktivní stimulací byl rozdíl v subtestu verbální fluence před a po intervenci 1 bod se směrodatnou odchylkou 5,6 bodů. Ve skupině s neaktivní stimulací byl tento rozdíl 1,4 bodů se směrodatnou odchylkou 5,4 bodů. Následně jsme zjišťovali pomocí Mann-Whitneyho U testu statistickou signifikanci tohoto rozdílu. Tedy zda rozdíl ve skórech po intervenci je v souvislosti se skupinou signifikantní. Po spočítání Mann-Whitneyho U testu jsme provedli korekci na vícečetné testování (Holm-Bonferroniho). Z hodnot statistické významnosti jsme nezjistili žádnou signifikanci. Všechny *p*-hodnoty byly vyšší než námi stanovená hladina významnosti.

#### 4.2. Kvalitativní část: výsledky

V této části se budeme věnovat deskripci výstupů kvalitativní části výzkumu. V metodologické části jsme si popsali, jakým způsobem byla kvalitativní část provedena a jaké metody byly využity. Nyní se budeme věnovat pouze popisu výsledků, které plynuly z otevřeného kódování a metody vyložení karet. Kódování je k dispozici v příloze 2., výběr ukázek z rozhovorů v příloze 3.

- 1) **Jaké je vnímání změn kognitivních funkcí u pacientů se schizofrenním onemocněním v souvislosti s počítačovým kognitivním tréninkem a stimulací tDCS?**

Zodpovězení výzkumné otázky jsme pojali v širších souvislostech. Zkoumali jsme, jak pacienti reflektují změny svých kognitivních funkcí od dětství až po období vzniku nemoci. A teprve poté jsme se pokusili zodpovědět klíčovou otázku změn vnímaných na základě naší intervence.

Z rozhovorů plynuly stížnosti některých pacientů na potíže s pamětí a soustředěním během školní docházky. V našem vzorku byli i pacienti, kteří uváděli osobnostní potíže v dětství typu konflikty s autoritami, potíže s přizpůsobením a adaptační problémy. Vyskytovaly se rovněž specifické vývojové poruchy typu dyslexie a ADHD. Další část pacientů naopak žádné potíže v dětství neuváděla. Výskyt specifických vývojových poruch a kognitivních dysfunkcí odpovídá také zjištěním popsáním v teoretické části, kdy jsme uvedli zvýšený výskyt neurovývojových poruch u osob s rizikem rozvoje schizofrenie. Změny na základě nemoci (či v období bezprostředně před nemocí) byly popisovány jako zhoršení v krátkodobé a dlouhodobé paměti, zrychlené myšlení, problémy s vyjadřováním, řečí a soustředěním, potíže se zpracováváním více informací. Díky objektivním testům jsme zjistili, že kognitivní poruchy v průběhu nemoci byly přítomny u všech pacientů. Naším klíčovým zjištěním bylo, že pacienti uváděli zlepšení v kognitivních funkcích během týdne experimentu. Pacienti to popisovali jako větší bystrost, pocit nastartování, zlepšení výdrže, lepší soustředění a zlepšení v paměti. Tyto změny pozorovali také v každodenních situacích jako je četba, sledování televize, paměť na texty. Pacienti, kteří si nestěžovali na kognitivní poruchy (i přes objektivní deficity), nepopisovali ani žádný přínos tréninku a stimulace. Pro motivaci ke kognitivnímu tréninku a stimulaci tDCS byla pro některé pacienty důležitá informovanost, vysvětlení funkce přístroje, případná potvrzení účinnosti studiemi. Jako motivaci k dalšímu pokračování uváděli pacienti pozorované změny v kognitivních funkcích během dne po tréninku a stimulaci. Pouze jeden pacient uvedl, že trénink jej nebaví pro přílišné opakování a jeden pacient měl neutrální postoj. Vedlejší účinky byly zjištěny pouze mírné, které se shodovaly s uváděnými v literatuře (pálení, bolest hlavy, zarudnutí kůže). Žádný z pacientů tyto nežádoucí účinky neuvedl jako nějak výrazně obtěžující a ani jako případný důvod k ukončení své účasti v experimentu, během dne také vymizely.

**2) Jak lze charakterizovat pacienty, kteří by měli z počítačového kognitivního tréninku kombinovaného stimulací tDCS potenciálně největší přínos?**

Na základě provedeného kvalitativního šetření jsme zjistili, že většina našich pacientů referuje subjektivně vnímaná zlepšení. Pacienti, kteří neuváděli stížnosti na kognitivní funkce (i přes objektivní deficity), neuváděli ani zlepšení během intervence. Nízká motivace byla zjištěna také u pacientů, kteří vnímali úlohy v kognitivním tréninku jako stereotypní a příliš náročné. Dle rozhovorů lze charakterizovat pacienty vhodné pro intervenci jako takové, kteří trpí objektivně zachycenými kognitivními poruchami a subjektivně na ně mají náhled. Dále jsou to pacienti, kteří vstupovali do experimentu s očekáváním změny, a tedy i vyšší motivací. Náhled na kognitivní poruchy se nám jevil jako klíčový v motivaci pacientů ke kognitivnímu tréninku a stimulaci, dále to byl také zdravotní stav a zejména výskyt negativní symptomatiky, která naopak motivaci snižovala.

Tabulky níže 14 a 15 ilustrují četnosti a procenta pro referované změny v kognitivních funkcích a postoje ke kognitivnímu tréninku a stimulaci:

<b>Vnímané změny kognitivních funkcí (četnosti)</b>					
<b>Před nemocí</b>			<b>Během nemoci</b>		
	<b>Problémy s pamětí a soustředěním (v dětství), specifické vývojové poruchy (ADHD, dyslexie)</b>	<b>Bez stížností na kognitivní funkce</b>	<b>Zhoršení již přítomných poruch</b>	<b>Poruchy vlivem nemoci</b>	<b>Beze změn</b>
<b>Četnosti</b>	2/6	4/6	2/6	2/6	2/6
<b>Procenta (%)</b>	33	66	33	33	33

*Tabulka 14. Vnímané změny kognitivních funkcí*

Tabulka 14 kvantifikuje dle četností pacienty popisované změny v kognitivních funkcích. Vycházeli jsme z kódovaného rozhovoru a rozřazení kódů do jednotlivých kategorií a podokruhů. Z tabulky vidíme, že čtyři pacienti (66 %) žádné stížnosti na kognitivní funkce před nemocí neuváděli. Dva pacienti (33 %) uváděli potíže týkající se problémů s pamětí a soustředěním (v dětství) a přítomnost specifických vývojových poruch. Problémy s kognitivními funkcemi v souvislosti s nemocí uváděli čtyři pacienti (66 %), z toho dva pacienti vnímali zhoršení dřívějších potíží a další dva uváděli vznik poruch až vlivem nemoci. Dva pacienti žádné změny kognitivních funkcí během nemoci nereferovali.



Postoje ke kognitivnímu tréninku a stimulaci (četnosti)						
Motivace		Efekt		Nežádoucí účinky		
	Stížnosti na kog. poruchy	Bez potíží s kog. funkcemi	Zlepšení	Bez efektu	Bolest hlavy, zarudnutí pokožky, brnění, pálení	žádné
Četnosti	4/6	2/6	5/6	1/6	4/6	2/6
Procenta (%)	66	33	83	17	66	33

**Tabulka 15.** *Postoje ke kognitivnímu tréninku a stimulaci*

Tabulka 15 znázorňuje postoje pacientů ke kognitivnímu tréninku a stimulaci. Pacientů jsme se ptali na jejich motivaci při vstupu do studie. Čtyři pacienti (66 %) uvedli jako důvod vnímané potíže s kognitivními funkcemi, dva pacienti potíže s kognitivními funkcemi jako důvod vstupu do studie neuváděli. Pět pacientů (83 %) referovalo o efektu stimulace s kognitivním tréninkem, jeden pacient (17 %) žádnou změnu nezaznamenal. Nežádoucí účinky se vyskytly u čtyř pacientů (66 %), žádné nežádoucí účinky referovali dva pacienti (33 %).

## 5. Diskuse

V rámci této části se kriticky zaměříme na průběh výzkumu, specifika zkoumaného souboru, sběru dat a analýzu výsledků. Výsledky námi provedené studie budeme také porovnávat se zjištěními v zahraničních publikacích, ze kterých jsme čerpali. V České republice doposud nebyla publikována studie, která by experimentálně ověřovala účinnost tDCS v kombinaci s kognitivním tréninkem u pacientů se schizofrenií. A dokonce samotné zkušenosti s tDCS jsou v ČR doposud minimální. I z toho důvodu jsme považovali kvantitativně-kvalitativní metodologii za optimální pro komplexní prozkoumání problematiky. Kvalitativní část se zaměřuje na téma v celé šíři a je zvláště vhodná tam, kde není dostatek vědeckých poznatků. Kvantitativní část odpovídá na požadavek objektivního posouzení účinnosti metod. Dle výsledků námi prezentované studie nastíníme také možnosti dalšího směřování navazujícího výzkumu.

Provedená pilotní studie se nevyhnula řadě limitů a úskalí. Prvně je nutno zmínit, že jsme původně cílili na větší vzorek probandů, a to zejména z důvodu statistického zpracování dat v kvantitativní části, kdy malý vzorek snižuje sílu testu, respektive zvyšuje pravděpodobnost chyby prvního druhu. Pokud by velikost efektu měla mít například hodnotu  $d=0,4$ , pak výstupem z apriorní power analýzy (provedené v GPoweru) je 104 probandů na jednu skupinu (při statistické síle 0,8 a hladině významnosti 0,05). Vlivem omezení v souvislosti s epidemiologickou situací musel být výzkum předčasně ukončen a pracovali jsme tak se vzorkem 9 osob v kvantitativní části a 6 osob v kvalitativní části. Nízké počty osob se však vyskytují i v některých zahraničních studiích, například Knechtel a kolektiv (2014) zahrnuli do výzkumu 14 osob, Nienow a kolektiv (2016) pracovali s 10 probandy, Hoy a kolektiv (2014) s 18. V rámci námi uskutečněné pilotní studie<sup>57</sup>, která měla za cíl prozkoumat oblast a upřesnit vhodné parametry pro navazující rozsáhlejší výzkum, nepovažujeme malý vzorek osob jako limitující ve splnění námi vytyčených cílů.

Výběr probandů do výzkumu byl značně komplikovaný. Probandi byli vybíráni z malého uzavřeného oddělení, zaměřeného na pacienty po první atace onemocnění. Vstup probandů do výzkumu byl dále ovlivněn nutností splňovat vstupní kritéria, zájmem a souhlasem pacienta. Vzhledem k tomu, že řada pacientů na oddělení byla akutně hospitalizovaných a nebyli ve stabilizovaném stavu, nebylo možné jim účast ve studii nabízet. To také

---

<sup>57</sup> Jako pilotní studie se označuje malá předběžná studie, která předchází většímu výzkumu. Cílem pilotní studie je ověření proveditelnosti a upřesnění plánu pro navazující výzkum. (Wikipedie, 2020)

prodlužovalo celkové trvání studie, jelikož nebylo možné kontinuálně (pravidelně každý týden) studii realizovat vzhledem k nedostatku vhodných probandů. Jako problematické se nám jevily také nedostatečné informace, které nám byly o pacientech poskytnuty. Přístup jsme měli pouze k základním sociodemografickým údajům, ale žádoucí by byl například i skór v PANSS (*Positive and Negative syndrome Scale*), aktuálně užívaná psychofarmaka (ekvivalent chlorpromazinu v mg) a konkrétní diagnóza v rámci psychotických poruch. Při znalosti těchto údajů by bylo možné uvažovat o dalších podrobnějších statistických analýzách a o rozšíření hypotéz. Zejména by bylo však žádoucí provést statistické testování ekvivalentnosti experimentální a kontrolní skupiny z hlediska skóru v PANSS a užívaných psychofarmacích, což bývá ve studiích standardem. Nadstandardem by bylo mít také k dispozici snímky z fMRI, ze kterých by bylo možné komplexněji posoudit stav pacienta a případné patologie mozkových struktur.

Limitem nasbíraného vzorku je také jeho značná homogenita, která znesnadňuje zobecňování výsledků. Ve vzorku se jednalo převážně o mladší dospělé s průměrným věkem 27,3 let a směrodatnou odchylkou  $\pm 6,7$  let. Většina pacientů byla po první psychotické atace. Proto nemůžeme zjištění zobecňovat na jinak definované skupiny pacientů (např. na chronické pacienty se schizofrenií).

Samotná realizace výzkumu byla náročná. Jak již bylo uvedeno v metodologické části, výzkum vyžadoval multidisciplinární spolupráci a dostatečné personální obsazení. Závislý byl také na dostupnosti a funkčnosti metod (tDCS a počítačový kognitivní trénink) a realizací byl tak vázán výhradně na Národní ústav duševního zdraví v Klecanech. Výzkum byl primárně realizován doktorandkou Mgr. Veronikou Voráčkovou. Metodologickým limitem bylo také několikaměsíční přerušení vlivem epidemiologické situace (březen-červen).

Průběh sběru dat v kvantitativní části byl bezproblémový. Nesetkávali jsme se s obtížemi při porozumění úlohám v kognitivním tréninku a pacienti neměli problém ani s přístrojem tDCS, respektive byli s ním ještě před začátkem výzkumu seznámeni. V průběhu studie ukončila spolupráci jedna pacientka z důvodu náročnosti. Lze předpokládat, že při větším souboru pacientů by bylo procento předčasného ukončení vyšší. V některých studiích výzkum nedokončila až třetina probandů (Smith et al., 2020).

Kvalitativní část studie představovala větší náročnost z hlediska sběru dat. Úskalí byla především v malé schopnosti pacientů obsáhleji se vyjádřit k jednotlivým otázkám, což komplikovalo samotnou podstatu kvalitativní explorační. U řady pacientů jsme se při

rozhovorech setkávali s negativními symptomy onemocnění, které se projevily především v ochuzeném myšlení a řeči. Tito pacienti odpovídali na otázky velice stroze a bez podrobností. To se projevilo na stručnosti rozhovoru. Z tohoto pohledu se širší a explorativní otázky nejevily jako vhodné a spíše bychom se klonily k využití dotazníkových metod například typu Frankfurtské škály potíží, který byl adaptován do českého prostředí O. Pěčem (Pec et al., 2017).

Samotná volba výzkumných hypotéz v kvantitativní části vycházela z hlavního cíle výzkumu, kterým bylo ověřit, zda pomocí testu RBANS lze najít objektivně měřitelný efekt při aplikaci aktivní stimulace tDCS kombinované s počítačovým kognitivním tréninkem. Zajímalo nás, zda bude efekt zjistitelný buď ve změně v celkovém kompozitním skóru nebo v jednotlivých subtestech testu RBANS. Pracovali jsme tak se dvěma výzkumnými hypotézami. V budoucnu by se samozřejmě nabízelo mnoho dalších hypotéz k prověření. Například zjištění dlouhodobosti efektu by mělo být prověřeno ve follow-upu. Řada zahraničních studií referuje o měřitelném efektu až po skončení stimulace (neurobiologicky vysvětlitelném neuroplasticitou, která se projevuje až po delším časovém období). Například ve studii provedené Orlovem et al. 2017 byl zjištěn vliv na pracovní paměť až následující den po stimulaci a ve follow-upu trval efekt až po 3 měsíce. Nejnovější studie provedená Smithem a kolektivem (2020) zjistila měřitelné zlepšení v kognitivních funkcích až v rozmezí 2-4 týdnů od ukončení stimulace. Prověření efektu v případném follow-upu by bylo tedy žádoucí i v naší studii. Zařazení follow-upu do studie by vyžadovalo však další koordinaci, jelikož pacienti bývali zpravidla brzy z oddělení propouštěni.

Další proměnnou, která nebyla v našem výzkumu měřena a mohla by přinést zajímavá zjištění, je míra spotřeby tabáku a kouření u pacientů. V řadě studií byl vliv kouření na kognitivní funkce prokázán (Wing et al., 2011; Zhang et al., 2012). Uvádí se, že kouření ovlivňuje neuroplasticitu mozku, a tedy může mít i potenciální vliv na efektivitu tDCS (Smith et al., 2015). Bylo by tedy žádoucí v navazující studii také tuto proměnnou měřit a případně vyloučit možnou interakci kouření s kognitivním výkonem.

Jak bylo uvedeno výše neměli jsme k dispozici údaje o pozitivní a negativní symptomatice pacientů (vyhodnocoval ošetřující lékař) a ani jsme tedy hypotézy v tomto směru nestanovili. Přestože v některých studiích byl zjištěn vliv tDCS na úbytek pozitivní symptomatiky měřené v PANSS (Brunelin et al., 2012; Smith et al., 2020). Každopádně hlavním cílem naší studie bylo prověřit vztah mezi tDCS a kognitivními funkcemi a při práci s dalšími

hypotézami by tomu bylo nutné přizpůsobit i výzkumný design. Tedy i pacienti by museli být vybíráni s původně vyšším skórem v PANSS (vyšší pozitivní a negativní symptomatikou) než tomu bylo v naší studii, vliv antipsychotik by musel být pečlivě analyzován. Dále by muselo být přizpůsobeno umístění elektrod, které je při výzkumech zaměřených na ovlivnění pozitivní symptomatiky cíleno na temporo-parietální oblast. Z těchto důvodů nebylo také v našem výzkumu optimální stanovovat další výzkumné hypotézy, které by se týkaly jiné než primárně zkoumané tematiky (vlivu na kognitivní funkce). Přesto by při dostupnosti údajů mohlo být užitečné další hypotézy prověřit.

Ve výsledcích kvantitativní části jsme neprokázali signifikantní vztah mezi aktivní stimulací kombinovanou s tréninkem a kognitivním výkonem měřeným testem RBANS. Mohlo tomu tak být z několika důvodů. Jako problematické se nám jeví použití testu RBANS. Tento test byl vybrán jako kompromis mezi komplexním psychologickým vyšetřením a krátkými cílenějšími metodami. Přestože test nabízel optimální parametry (nízký efekt nácviku, uspokojivá test-retest reliabilita, dostupnost verzí A a B) a v zahraničí je opakovaně využíván a validován u schizofrenie (J. M. Gold et al., 1999; Chianetta et al., 2008), může být předmětem diskusí, zda je vhodný k zachycení změn subtilnějšího charakteru vyvolaných tDCS a kognitivním tréninkem. Určitou nevýhodou je i to, že neobsahuje specifické úlohy na měření pracovní paměti, exekutivních funkcí a psychomotorického tempa, což jsou hlavní kognitivní domény, které jsou u schizofrenie nejvíce poškozené a na jejichž remediaci byl zaměřen náš výzkum. Také v žádné z doposud publikovaných studií nebyl využit test RBANS k měření efektivity stimulace tDCS. V provedených zahraničních studiích s tDCS byl efekt stimulace zjišťován buď v izolovaných kognitivních testech (Hoy et al., 2015; Palm et al., 2016; Vercammen et al., 2011), nebo v komplexním testu MATRICS MCCB (Nienow et al., 2016; Smith et al., 2015). Rozdíl mezi MATRICS MCCB a RBANS je přitom už jen v původním účelu, ke kterému byly metody vyvinuty. MATRICS MCCB byl v první řadě vyvinut k měření kognitivních funkcí u pacientů se schizofrenií a používá se i v lékových studiích (Young et al., 2009). Oproti tomu test RBANS byl vyvinut ke screeningu pacientů s demencí (Randolph et al., 1998). Smith a kolektiv (2020) například RBANS ve své studii využili jen ke vstupnímu screeningu. Ke zjišťování efektu vlivem stimulace byl používán MATRICS MCCB. Domníváme se tedy, že využití testu RBANS ve studii mohlo být značně rizikové, jelikož v neposlední řadě k němu nejsou české normy a v české literatuře ani dostatečné informace o validitě a senzitivitě na českou populaci. Samozřejmě kognitivní testy nejsou jedinou možností, jak lze zjišťovat případný vliv tDCS

na mozkové struktury. Jednou z dalších možností jsou zobrazovací metody. Zobrazovací studie s tDCS byly provedeny zatím převážně na zdravých dobrovolnících a zjišťovány byly změny ve fronto-parietální sítích a dalších oblastech, zodpovědných za kognitivní činnosti (Peña-Gómez et al., 2012). Dle zjištění by měla stimulace tDCS činnost mozkových sítí normalizovat. U pacientů se schizofrenií proběhly zobrazovací studie s tDCS zatím v pilotních verzích, ale výsledky naznačují slibný potenciál (Smith et al., 2015).

V neposlední řadě je nejisté, jestli námi zvolená frekvence kognitivního tréninku je dostatečná pro případné měřitelné změny v kognitivních funkcích. Dle dostupných zdrojů je totiž takto „krátkodobý“ trénink na samé hranici detekovatelných změn. V literatuře se uvádí zjiitelný vliv kognitivního tréninku v rozmezí 5-15 hodin, většina studií však uvádí pro významnější změnu nutný intenzivní a dlouhodobý trénink čítající např. 50 sezení (Fisher et al., 2010; Rodriguez Manchola et al., 2012; Wykes et al., 2007).

I přes zmíněná úskalí a nezjištěnou signifikanci při využití aktivní stimulace tDCS, přinesla naše studie celou řadu cenných poznatků a s využitím kvantitativně-kvalitativní metodologie je v této oblasti jedinečnou. Kvalitativní část provedená v našem výzkumu, neměla v zahraničních publikacích obdoby, a tudíž nemůžeme s žádnou studií porovnávat. Hlavním zjištěním byl subjektivně vnímaný přínos provedené intervence, o kterém referovalo 5 ze 6 probandů, a to nezávisle na objektivně zjiitelném efektu. Tento subjektivně vnímaný účinek by mohl být vysvětlen jak placebo efektem, tak efektem intervence, tak kombinací obojího. Byla by žádoucí další studie, která by tato zjištění prověřila na širším vzorku. Za další podstatný výstup kvalitativní části považujeme definování skupiny pacientů, pro které byla intervence subjektivně přínosná. Jednalo se o pacienty s náhledem na kognitivní poruchy, s motivací a očekáváním zlepšení. Pozitivní vliv stimulace s tréninkem byl popisován také tzv. ekologicky, tedy při činnostech v běžném životě. Tato zjištění jsou však vzhledem k malému a homogennímu vzorku obtížně přenositelná na jiné vzorky. Do budoucna by bylo také nejspíš etickou otázkou, zda je vhodné klinicky využívat metodu, která je subjektivně přínosná, ale objektivně nejsou výsledky prokazatelné.

Ve shrnutí bychom tedy pro další navazující výzkum doporučili nejprve zajištění dostatečného personální zabezpečení a technických možností realizace, včetně dostupnosti dat. Dále by bylo nutné výzkum realizovat na dostatečném vzorku, určeném z apriorní power analýzy. Metodologicky by bylo vhodné zvážit před zahájením studie předregistraci. Dle výše popsanych závěrů bychom doporučili test RBANS nahradit jinou metodou, a to buď

cílenějšími psychologickými zkouškami typu pravděpodobnostního učení, n-back, GO-NO GO úlohy, jako tomu bylo v jiných zahraničních studiích (Hoy et al., 2014; Knechtel et al., 2014; Vercammen et al., 2011) nebo již zmíněným testem MATRICS MCCB. Kvalitativní verzi bychom doporučili realizovat pomocí dotazníkového šetření subjektivně vnímaných změn kognitivních funkcí.

Využití tDCS by nemuselo být v budoucnu omezeno pouze na pacienty se schizofrenií, ale těžit by z kognitivní remediace mohly například i osoby z rizikové skupiny v rámci psychotického spektra tzv. ultra-high risk. Jak jsme popsali v teoretické části, osoby z rizikové skupiny a v prodromálních fázích často trpí kognitivními potížemi (včetně subklinické psychotické symptomatiky), které nebývají závažností ještě indikované k léčbě, přesto mohou působit potíže (Corigliano et al., 2014). Pro tuto skupinu by mohla intervence tDCS s kognitivním tréninkem mít potenciální přínos, a to nejen v kognitivní remediaci, ale také v redukci pozitivní symptomatiky (při vhodném nastavení parametrů stimulace). Využití tDCS u prodromálních fází a ultra-high risk skupiny nebylo však výzkumně nijak prověřováno. Nabízí se tak řada směrů, kam výzkum dále posouvat. Cílem by mělo být především otevření možností ke zkvalitnění života pacientů.

## Závěr

Na předchozích stránkách jsme poměrně rozsáhle pojednali o řadě témat, která by jistě zasluhovala další hlubší zkoumání. Některá odborná témata nebyla také dosud v české literatuře popsána a čerpali jsme tudíž převážně ze zahraničních studií. V rámci naší práce jsme onemocnění schizofrenie popsali primárně v souvislosti s kognitivními poruchami, které tvoří jádrovou složku. Blíže jsme také seznámili s nefarmakologickými metodami používanými ke kognitivní remediaci, konkrétně s kognitivním tréninkem a stimulačními metodami. Kognitivní trénink, zejména počítačový, je již poměrně přijímanou remediací metodou využívanou široce po světě. Jinak je tomu se stimulací tDCS, která je zatím spíše vnímána jako experimentální. V práci jsme poukázali na možný přínos obou metod pro kognitivní remediaci pacientů se schizofrenním onemocněním a seznámili jsme se s nálezy publikovanými v zahraničních výzkumech. Na teoretické informace jsme navázali empirickou částí, která popsala konkrétní zkušenost s oběma metodami v pilotní studii.

Pilotní studie přinesla celou řadu zajímavých poznatků. Pomocí kvantitativně-kvalitativní metodologie jsme si kladli za cíl prověřit objektivní a subjektivní přínos kognitivního tréninku kombinovaného se stimulací tDCS u pacientů se schizofrenním onemocněním. Z výsledků jsme zjistili jak bezproblémový průběh aplikace s minimem nežádoucích účinků, tak především pacienty subjektivně vnímané změny v kognitivních funkcích. Objektivně se nám nepodařilo signifikanci kognitivních změn zjistit. V diskusi jsme poukázali na možnou souvislost s nedostatečně senzitivní metodou, která by změny v kognici před a po intervenci měřila a navrhli jsme případné změny pro navazující výzkum. Mimo jiné se nám také podařilo otevřít problematiku subjektivních a objektivních změn kognice, kterou by bylo žádoucí dále zkoumat. Zejména subjektivní složka bývá ve výzkumech často opomíjena. Další výzkumná šetření budou do budoucna nezbytná, pro přesnější zjištění vlivu tDCS na změnu v kognitivních funkcích u pacientů se schizofrenním onemocněním. Domníváme se, že právě včasná a efektivní kognitivní remediace by mohla ulehčit řadě pacientů návrat do běžného života a ovlivnit zvládání nároků práce, studia a sociálních vztahů.



## Seznam použité literatury

- Albrecht, J., Šmotek, M., & Anders, M. (2014). Contemporary possibilities of use of transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of mental disorders [Soudobé možnosti využití transkraniální stimulace stejnosměrným proudem v léčbě duševních poruch]. *Ceská a slovenská psychiatrie / Česká lékařská společnost J.E. Purkyne*, *110*, 88–95.
- Alghamdi, F., Alhussien, A., Alohal, M., Alatawi, A., Almusned, T., Fecteau, S., Habib, S., & Bashir, S. (2019). Effect of transcranial direct current stimulation on the number of smoked cigarettes in tobacco smokers. *PLOS ONE*, *14*, e0212312. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212312>
- Allenby, C., Falcone, M., Bernardo, L., Wileyto, E. P., Rostain, A., Ramsay, J. R., Lerman, C., & Loughhead, J. (2018). Transcranial direct current brain stimulation decreases impulsivity in ADHD. *Brain Stimulation*, *11*(5), 974–981. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.04.016>
- Amminger, G. P., Schäfer, M. R., Schlögelhofer, M., Klier, C. M., & McGorry, P. D. (2015). Longer-term outcome in the prevention of psychotic disorders by the Vienna omega-3 study. *Nature Communications*, *6*(1), 7934. <https://doi.org/10.1038/ncomms8934>
- Anderson, K. H., Ford, S., Robson, D., Cassis, J., Rodrigues, C., & Gray, R. (2010). An exploratory, randomized controlled trial of adherence therapy for people with schizophrenia. *International Journal of Mental Health Nursing*, *19*(5), 340–349. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0349.2010.00681.x>
- Aparicio, L., Rosa, V., Razza, L., Pereira Junior, B., Borrione, L., Valiengo, L., Lotufo, P., Bensenor, I., Fraguas, R., Moffa, A., Gattaz, W., & Brunoni, A. (2019). Transcranial direct current stimulation (tDCS) for preventing major depressive disorder relapse: Results of a 6-month follow-up. *Depression and Anxiety*, *36*. <https://doi.org/10.1002/da.22878>
- Axelrod, V., Rees, G., Lavidor, M., & Bar, M. (2015). Increasing propensity to mind-wander with transcranial direct current stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *112*(11), 3314–3319. <https://doi.org/10.1073/pnas.1421435112>
- Balconi, M., & Canavesio, Y. (2014). The contribution of dorsolateral prefrontal cortex and temporoparietal areas in processing instrumental versus functional semantic violations in action representation. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *36*(7), 701–715. <https://doi.org/10.1080/13803395.2014.929093>
- Bankovská Motlová, L., Dragomirecká, E., Blabolová, A., Španiel, F., & Slováková, A. (2015). Psychoeducation for Schizophrenia in the Czech Republic: Curriculum

- Modification Based on Opinions of Service Users and Providers. *Academic Psychiatry*, 39(2), 186–190. <https://doi.org/10.1007/s40596-014-0234-4>
- Barch, D. M., & Smith, E. (2008). The Cognitive Neuroscience of Working Memory: Relevance to CNTRICS and Schizophrenia. *Biological psychiatry*, 64(1), 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.003>
- Bartoš, A., & Raisová, M. (2015). *Testy a dotazníky pro vyšetřování kognitivních funkcí, nálady a soběstačnosti* (První vydání). Mladá fronta.
- Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M.-F., & Nitsche, M. A. (2013). Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *The Journal of Physiology*, 591(7), 1987–2000. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.249730>
- Beeli, G., Koeneke, S., Gasser, K., & Jancke, L. (2008). Brain stimulation modulates driving behavior. *Behavioral and Brain Functions: BBF*, 4, 34. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-4-34>
- Benda, J. (2007). *Mystika a schizofrenie: Mystické zážitky jako předmět klinického zájmu* (1. oficiální vyd). Jan Benda.
- Ben-Yishay, Y., & Diller, L. (2011). *Handbook of Holistic Neuropsychological Rehabilitation: Outpatient Rehabilitation of Traumatic Brain Injury*. Oxford University Press, USA.
- Berryhill, M. E., & Jones, K. T. (2012). TDCS selectively improves working memory in older adults with more education. *Neuroscience Letters*, 521(2), 148–151. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.05.074>
- Bertolino, A., Caforio, G., Petruzzella, V., Latorre, V., Rubino, V., Dimalta, S., Torracco, A., Blasi, G., Quartesan, R., Mattay, V. S., Callicott, J. H., Weinberger, D. R., & Scarabino, T. (2006). Prefrontal dysfunction in schizophrenia controlling for COMT Val158Met genotype and working memory performance. *Psychiatry Research*, 147(2–3), 221–226. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2006.04.001>
- Bloomfield, M. A. P., Morgan, C. J. A., Egerton, A., Kapur, S., Curran, H. V., & Howes, O. D. (2014). Dopaminergic function in cannabis users and its relationship to cannabis-induced psychotic symptoms. *Biological Psychiatry*, 75(6), 470–478. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.027>
- Boehme, R., Deserno, L., Gleich, T., Katthagen, T., Pankow, A., Behr, J., Buchert, R., Roiser, J. P., Heinz, A., & Schlagenhauf, F. (2015). Aberrant Salience Is Related to Reduced Reinforcement Learning Signals and Elevated Dopamine Synthesis Capacity in Healthy Adults. *The Journal of Neuroscience*, 35(28), 10103–10111. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0805-15.2015>

- Boggio, P. S., Khoury, L. P., Martins, D. C. S., Martins, O. E. M. S., de Macedo, E. C., & Fregni, F. (2009). Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *80*(4), 444–447. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.141853>
- Bona, S., & Silvanto, J. (2014). Accuracy and Confidence of Visual Short-Term Memory Do Not Go Hand-In-Hand: Behavioral and Neural Dissociations. *PLoS ONE*, *9*(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090808>
- Bracy, O., Lynch, W., Sbordone, R., & Berrol, S. (1985). Cognitive retraining through computers: Fact or fad? *Cognitive Rehabilitation*, *3*(2), 10–25.
- Brodská, V., Krámská, L., Kulišťák, P. (2017). *Ověření psychometrických charakteristik české verze RBANS*.
- Brunelin, J., Mondino, M., Gassab, L., Haesebaert, F., Gaha, L., Suaud-Chagny, M.-F., Saoud, M., Mechri, A., & Poulet, E. (2012). Examining Transcranial Direct-Current Stimulation (tDCS) as a Treatment for Hallucinations in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *169*(7), 719–724. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11071091>
- Brunoni, A. R., Boggio, P. S., De Raedt, R., Benseñor, I. M., Lotufo, P. A., Namur, V., Valiengo, L. C. L., & Vanderhasselt, M. A. (2014). Cognitive control therapy and transcranial direct current stimulation for depression: A randomized, double-blinded, controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, *162*, 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.03.026>
- Carreno, F. R., & Frazer, A. (2017). Vagal Nerve Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Neurotherapeutics*, *14*(3), 716–727. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0537-8>
- Catenaccio, E., Mu, W., & Lipton, M. L. (2016). Estrogen- and progesterone-mediated structural neuroplasticity in women: Evidence from neuroimaging. *Brain Structure & Function*, *221*(8), 3845–3867. <https://doi.org/10.1007/s00429-016-1197-x>
- Cella, M., Preti, A., Edwards, C., Dow, T., & Wykes, T. (2017). Cognitive remediation for negative symptoms of schizophrenia: A network meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, *52*, 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.11.009>
- Corigliano, V., De Carolis, A., Trovini, G., Dehning, J., Di Pietro, S., Curto, M., Donato, N., De Pisa, E., Girardi, P., & Comparelli, A. (2014). Neurocognition in schizophrenia: From prodrome to multi-episode illness. *Psychiatry Research*, *220*(1–2), 129–134. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.07.067>

- Češková, E. (2011). Deprese u schizofrenní poruchy. *Česká a slovenská psychiatrie*, 107(3): 155 -159.
- d'Amato, T., Bation, R., Cochet, A., Jalenques, I., Galland, F., Giraud-Baro, E., Pacaud-Troncin, M., Augier-Astolfi, F., Llorca, P.-M., Saoud, M., & Brunelin, J. (2011). A randomized, controlled trial of computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 125(2–3), 284–290. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.10.023>
- Dandekar, M. P., Fenoy, A. J., Carvalho, A. F., Soares, J. C., & Quevedo, J. (2018). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: An integrative review of preclinical and clinical findings and translational implications. *Molecular Psychiatry*, 23(5), 1094–1112. <https://doi.org/10.1038/mp.2018.2>
- Dedoncker, J., Brunoni, A. R., Baeken, C., & Vanderhasselt, M.-A. (2016). A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Healthy and Neuropsychiatric Samples: Influence of Stimulation Parameters. *Brain Stimulation*, 9(4), 501–517. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.04.006>
- Diamant, J. J., & Vašina, L. (1998). *Kapitoly z neuropsychologie* (2. přeprac. vyd.). Masarykova univerzita v Brně.
- DiLalla, L. F., McCrary, M., & Diaz, E. (2017). A review of endophenotypes in schizophrenia and autism: The next phase for understanding genetic etiologies. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*, 175(3), 354–361. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31566>
- Diwadkar, V. A., Pruitt, P., Goradia, D., Murphy, E., Bakshi, N., Keshavan, M. S., Rajan, U., Reid, A., & Zajac-Benitez, C. (2011). Fronto-parietal hypo-activation during working memory independent of structural abnormalities: Conjoint fMRI and sMRI analyses in adolescent offspring of schizophrenia patients. *NeuroImage*, 58(1), 234–241. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.033>
- Docx, L., Morrens, M., Bervoets, C., Hulstijn, W., Fransen, E., De Hert, M., Baeken, C., Audenaert, K., & Sabbe, B. (2012). Parsing the components of the psychomotor syndrome in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 126(4), 256–265. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01846.x>
- Dorazilová, A., Humpolíček, P., Mohr, P., & Rodriguez Manchola, R. V. (2018). Bazální symptomy a prodromální fáze schizofrenie. *Psychiatrie: časopis pro moderní psychiatrii*, 22(2), 68–74.
- Dorph-Petersen, K.-A., & Lewis, D. A. (2017). Postmortem structural studies of the thalamus in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 180, 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.08.007>

- Dougall, N., Maayan, N., Soares-Weiser, K., McDermott, L. M., & McIntosh, A. (2015). Transcranial magnetic stimulation (TMS) for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8, CD006081. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006081.pub2>
- Drake, R. J., Haley, C. J., Akhtar, S., & Lewis, S. W. (2000). Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 177, 511–515. <https://doi.org/10.1192/bjp.177.6.511>
- Draper, M. L., Stutes, D. S., Maples, N. J., & Velligan, D. I. (2009). *Cognitive Adaptation Training for Outpatients With Schizophrenia*. 65(8):842-53. doi: 10.1002/jclp.20612.
- D'Urso, G., Mantovani, A., Patti, S., Toscano, E., & de Bartolomeis, A. (2018). Transcranial Direct Current Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder, Posttraumatic Stress Disorder, and Anxiety Disorders. *The Journal of ECT*, 34(3), 172–181. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000538>
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E., Goldman, D., & Weinberger, D. R. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(12), 6917–6922. <https://doi.org/10.1073/pnas.111134598>
- Etymoonline. (2020) [www.etymoonline.com](http://www.etymoonline.com) dostupné k 24.11.2020
- Eysenck, M. W., Keane, M. T., & Filip, M. (2008). *Kognitivní psychologie* (1. vyd). Academia.
- Falcone, M., Bernardo, L., Wileyto, E. P., Allenby, C., Burke, A. M., Hamilton, R., Cristancho, M., Ashare, R. L., Loughhead, J., & Lerman, C. (2019). Lack of effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on short-term smoking cessation: Results of a randomized, sham-controlled clinical trial. *Drug and alcohol dependence*, 194, 244–251. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.10.016>
- Fernández, E., Bringas, M. L., Salazar, S., Rodríguez, D., García, M. E., & Torres, M. (2012). Clinical impact of RehaCom software for cognitive rehabilitation of patients with acquired brain injury. *MEDICC Review*, 14(4), 32–35. <https://doi.org/10.1590/s1555-79602012000400007>
- Fertonani, A., Brambilla, M., Cotelli, M., & Miniussi, C. (2014). The timing of cognitive plasticity in physiological aging: A tDCS study of naming. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00131>

- Fink, M., Fricchione, G., Rummans, T., & Shorter, E. (2016). Catatonia is a systemic medical syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *133*(3), 250–251. <https://doi.org/10.1111/acps.12510>
- Fisher, M., Holland, C., Subramaniam, K., & Vinogradov, S. (2010). Neuroplasticity-based cognitive training in schizophrenia: An interim report on the effects 6 months later. *Schizophrenia Bulletin*, *36*(4), 869–879. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn170>
- Fitzgerald, P. B., McQueen, S., Daskalakis, Z. J., & Hoy, K. E. (2014). A negative pilot study of daily bimodal transcranial direct current stimulation in schizophrenia. *Brain Stimulation*, *7*(6), 813–816. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.08.002>
- Floyer-Lea, A., Wylezinska, M., Kincses, T., & Matthews, P. M. (2006). Rapid modulation of GABA concentration in human sensorimotor cortex during motor learning. *Journal of neurophysiology*, *95*(3), 1639–1644. <https://doi.org/10.1152/jn.00346.2005>
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., Berman, F., Antal, A., Feredoes, E., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., Silva, M. T. A., Paulus, W., & Pascual-Leone, A. (2005). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental Brain Research*, *166*(1), 23–30. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-2334-6>
- Fricová, J., & Rokyta, R. (2013). Neurostimulační metody v léčbě bolesti. *Neurologie pro Praxi*, *14*(5), 244–246.
- Frohlich, F., Burrello, T. N., Mellin, J., Cordle, A. L., Lustenberger, C., Gilmore, J., & Jarskog, L. (2016). Exploratory study of once-daily transcranial direct current stimulation (tDCS) as a treatment for auditory hallucinations in schizophrenia. *European Psychiatry*, *33*, 54–60. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.11.005>
- Fröhlich, F., Sellers, K. K., & Cordle, A. L. (2015). Targeting the neurophysiology of cognitive systems with transcranial alternating current stimulation. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *15*(2), 145–167. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.992782>
- Fuglewicz, A. J., Piotrowski, P., & Stodolak, A. (2017). Relationship between toxoplasmosis and schizophrenia: A review. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University*, *26*(6), 1031–1036. <https://doi.org/10.17219/acem/61435>
- Fujino, H., Sumiyoshi, C., Yasuda, Y., Yamamori, H., Fujimoto, M., Fukunaga, M., Miura, K., Takebayashi, Y., Okada, N., Isomura, S., Kawano, N., Toyomaki, A., Kuga, H., Isobe, M., Oya, K., Okahisa, Y., Takaki, M., Hashimoto, N., Kato, M., ... for COCORO. (2017). Estimated cognitive decline in patients with schizophrenia: A multicenter study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *71*(5), 294–300. <https://doi.org/10.1111/pcn.12474>

- García-Fernández, L., Cabot-Ivorra, N., Rodríguez-García, V., Pérez-Martín, J., Dompablo, M., Pérez-Gálvez, B., & Rodríguez-Jimenez, R. (2019). Computerized cognitive remediation therapy, REHACOM, in first episode of schizophrenia: A randomized controlled trial. *Psychiatry Research*, *281*, 112563. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112563>
- Giordano, J., Bikson, M., Kappenman, E. S., Clark, V. P., Coslett, H. B., Hamblin, M. R., Hamilton, R., Jankord, R., Kozumbo, W. J., McKinley, R. A., Nitsche, M. A., Reilly, J. P., Richardson, J., Wurzman, R., & Calabrese, E. (2017). Mechanisms and Effects of Transcranial Direct Current Stimulation. Dose-response : a publication of International Hormesis Society, *15*(1), 1559325816685467. <https://doi.org/10.1177/1559325816685467>
- Giraldo-Chica, M., Rogers, B., Damon, S., Landman, B., & Woodward, N. (2017). Prefrontal-Thalamic Anatomical Connectivity and Executive Cognitive Function in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *83*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.09.022>
- Glahn, D. C., Therman, S., Manninen, M., Huttunen, M., Kaprio, J., Lönnqvist, J., & Cannon, T. D. (2003). Spatial working memory as an endophenotype for schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *53*(7), 624–626. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01641-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01641-4)
- Gold, J. M., Queern, C., Iannone, V. N., & Buchanan, R. W. (1999). Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status as a screening test in schizophrenia I: Sensitivity, reliability, and validity. *The American Journal of Psychiatry*, *156*(12), 1944–1950. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.12.1944>
- Gold, James M, Robinson, B., Leonard, C. J., Hahn, B., Chen, S., McMahon, R. P., & Luck, S. J. (2018). Selective Attention, Working Memory, and Executive Function as Potential Independent Sources of Cognitive Dysfunction in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *44*(6), 1227–1234. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx155>
- Gomes, J. S., Shiozawa, P., Dias, Á. M., Valverde Ducos, D., Akiba, H., Trevizol, A. P., Bikson, M., Abozeria, M., Gadelha, A., de Lacerda, A. L. T., & Cordeiro, Q. (2015). Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Anodal tDCS Effects on Negative Symptoms in Schizophrenia. *Brain Stimulation*, *8*(5), 989–991. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.07.033>
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *The American Journal of Psychiatry*, *160*(4), 636–645. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the „right stuff“?

- Grof, S. (1999). *Za hranice mozku: Narození, smrt, transcendence* (V českém jazyce vyd. 2). Perla.
- Hahn, B., Robinson, B. M., Harvey, A. N., Kaiser, S. T., Leonard, C. J., Luck, S. J., & Gold, J. M. (2012). Visuospatial Attention in Schizophrenia: Deficits in Broad Monitoring. *Journal of abnormal psychology*, 121(1), 119–128. <https://doi.org/10.1037/a0023938>
- Hartman, M., Steketee, M. C., Silva, S., Lanning, K., & Andersson, C. (2003). Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia: The role of working memory. *Schizophrenia Research*, 63(3), 201–217. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00353-5](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00353-5)
- Harty, S., Robertson, I. H., Miniussi, C., Sheehy, O. C., Devine, C. A., McCreery, S., & O'Connell, R. G. (2014). Transcranial direct current stimulation over right dorsolateral prefrontal cortex enhances error awareness in older age. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(10), 3646–3652. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5308-13.2014>
- Healthline (2020). <https://www.healthline.com/health/cbd-vs-thc> dostupné k 25.11.2020
- Hendl, J. (2016). *Kvalitativní výzkum: Základní teorie, metody a aplikace* (Čtvrté, přepracované a rozšířené vydání). Portál.
- Hill, A. T., Fitzgerald, P. B., & Hoy, K. E. (2016). Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Working Memory: A Systematic Review and Meta-Analysis of Findings From Healthy and Neuropsychiatric Populations. *Brain Stimulation*, 9(2), 197–208. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.10.006>
- Hoffman, R., Hampson, M., Wu, K., Anderson, A., Gore, J., Buchanan, R., Constable, R., Hawkins, K., Sahay, N., & Krystal, J. (2007). Probing the Pathophysiology of Auditory/Verbal Hallucinations by Combining Functional Magnetic Resonance Imaging and Transcranial Magnetic Stimulation. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 17, 2733–2743. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl183>
- Hogarty, G. E., & Flesher, S. (1999). Practice Principles of Cognitive Enhancement Therapy for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25(4), 693–708. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033411>
- Hogarty, Gerard E., Flesher, S., Ulrich, R., Carter, M., Greenwald, D., Pogue-Geile, M., Kechavan, M., Cooley, S., DiBarry, A. L., Garrett, A., Parepally, H., & Zoretich, R. (2004). Cognitive enhancement therapy for schizophrenia: Effects of a 2-year



- randomized trial on cognition and behavior. *Archives of General Psychiatry*, 61(9), 866–876. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.9.866>
- Homayoun, S., Nadeau-Marcotte, F., Luck, D., & Stip, E. (2011). Subjective and Objective Cognitive Dysfunction in Schizophrenia—Is there a Link? *Frontiers in Psychology*, 2, 148. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00148>
- Horacek, J., Dockery, C., Kopecek, M., Spaniel, F., Novak, T., Tislerova, B., Klirova, M., Palenicek, T., & Höschl, C. (2006). Regional brain metabolism as the predictor of performance on the Trail Making Test in schizophrenia. A 18FDG PET covariation study. *Neuro Endocrinology Letters*, 27(5), 587–594.
- Horvath, J. C., Forte, J. D., & Carter, O. (2015). Quantitative Review Finds No Evidence of Cognitive Effects in Healthy Populations From Single-session Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Brain Stimulation*, 8(3), 535–550. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.01.400>
- Horwitz, B., Hwang, C., & Alstott, J. (2013). Interpreting the effects of altered brain anatomical connectivity on fMRI functional connectivity: A role for computational neural modeling. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00649>
- Hosák, L., Silhan, P., & Hosáková, J. (2012). Genome-wide association studies in schizophrenia, and potential etiological and functional implications of their results. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 55(1), 3–11. <https://doi.org/10.14712/18059694.2015.67>
- Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III—the final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 549–562. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>
- Hoy, K. E., Arnold, S. L., Emonson, M. R. L., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2014). An investigation into the effects of tDCS dose on cognitive performance over time in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 155(1–3), 96–100. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.03.006>
- Hoy, K. E., Bailey, N. W., Arnold, S. L., & Fitzgerald, P. B. (2015). The effect of transcranial Direct Current Stimulation on gamma activity and working memory in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 228(2), 191–196. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.04.032>
- Hoy, K. E., Emonson, M. R. L., Arnold, S. L., Thomson, R. H., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2013). Testing the limits: Investigating the effect of tDCS dose on working memory enhancement in healthy controls. *Neuropsychologia*, 51(9), 1777–1784. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.05.018>

- Chand, G. B., Dwyer, D. B., Erus, G., Sotiras, A., Varol, E., Srinivasan, D., Doshi, J., Pomponio, R., Pigoni, A., Dazzan, P., Kahn, R. S., Schnack, H. G., Zanetti, M. V., Meisenzahl, E., Busatto, G. F., Crespo-Facorro, B., Pantelis, C., Wood, S. J., Zhuo, C., ... Davatzikos, C. (2020). Two distinct neuroanatomical subtypes of schizophrenia revealed using machine learning. *Brain: A Journal of Neurology*, *143*(3), 1027–1038. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa025>
- Chianetta, J.-M., Lefebvre, M., Le Blanc, R., & Grignon, S. (2008). Comparative psychometric properties of the BACS and RBANS in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia research*, *105*, 86–94. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.05.024>
- Islam, N., Aftabuddin, M., Moriwaki, A., Hattori, Y., & Hori, Y. (1995). Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain research*, *684*(2), 206–208. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00434-r](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00434-r)
- Kanahara, N., Shimizu, E., Sekine, Y., Uchida, Y., Shibuya, T., Yamanaka, H., Hashimoto, T., Asaka, T., Sasaki, T., Miyatake, R., Ohkami, T., Fukami, G., Fujisaki, M., Watanabe, H., Shirayama, Y., Hayashi, H., Hashimoto, K., Asano, M., & Iyo, M. (2009). Does hypofrontality expand to global brain area in progression of schizophrenia?: A cross-sectional study between first-episode and chronic schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *33*(3), 410–415. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.12.017>
- Kaneko, G., Sanganahalli, B. G., Groman, S. M., Wang, H., Coman, D., Rao, J., Herman, P., Jiang, L., Rich, K., de Graaf, R. A., Taylor, J. R., & Hyder, F. (2017). Hypofrontality and posterior hyperactivity in early schizophrenia: Imaging and behavior in a preclinical model. *Biological psychiatry*, *81*(6), 503–513. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.019>
- Kapur, S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *160*(1), 13–23. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.13>
- Klauss, J., Penido Pinheiro, L. C., Silva Merlo, B. L., de Almeida Correia Santos, G., Fregni, F., Nitsche, M. A., & Miyuki Nakamura-Palacios, E. (2014). A randomized controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with tDCS in patients with alcohol dependence. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *17*(11), 1793–1803. <https://doi.org/10.1017/S1461145714000984>
- Klucká, J., & Volfová, P. (2009). *Kognitivní trénink v praxi* (Vyd. 1). Grada.
- Knechtel, L., Thienel, R., Cooper, G., Case, V., & Schall, U. (2014). Transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex: An auditory event-related potential study in schizophrenia. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, *20*(4), 102–106. <https://doi.org/10.1016/j.npbr.2014.10.002>

- Koike, S., Yamaguchi, S., Ojio, Y., & Ando, S. (2018). Social distance toward people with schizophrenia is associated with favorable understanding and negative stereotype. *Psychiatry Research*, *261*, 264–268. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.12.081>
- Kreither, J., Lopez-Calderon, J., Leonard, C. J., Robinson, B. M., Ruffle, A., Hahn, B., Gold, J. M., & Luck, S. J. (2017). Electrophysiological Evidence for Hyperfocusing of Spatial Attention in Schizophrenia. *The Journal of Neuroscience*, *37*(14), 3813–3823. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3221-16.2017>
- Kristian Hill, S., Buchholz, A., Amsbaugh, H., Reilly, J. L., Rubin, L. H., Gold, J. M., Keefe, R. S. E., Pearlson, G. D., Keshavan, M. S., Tamminga, C. A., & Sweeney, J. A. (2015). Working memory impairment in probands with schizoaffective disorder and first degree relatives of schizophrenia probands extend beyond deficits predicted by generalized neuropsychological impairment. *Schizophrenia Research*, *166*(1–3), 310–315. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.05.018>
- Krivá, L., & Preiss, M., (2010). *Validizace Stroopova testu na české populaci*.
- Krol, A., Wimmer, R. D., Halassa, M. M., & Feng, G. (2018). Thalamic Reticular Dysfunction as a Circuit Endophenotype in Neurodevelopmental Disorders. *Neuron*, *98*(2), 282–295. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.03.021>
- Kuhnová, E. (2016). *Hodnocení kognitivního postižení u schizofrenních pacientů*. <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/83082>
- Kulišťák, P. (2003). *Neuropsychologie* (Vydání první). Portál.
- Kulišťák, P. (2017). *Klinická neuropsychologie v praxi* (Vydání první). Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum.
- Laurenson, C., Gorwood, P., Orsat, M., Lhuillier, J.-P., Le Gall, D., & Richard-Devantoy, S. (2015). Cognitive control and schizophrenia: The greatest reliability of the Stroop task. *Psychiatry Research*, *227*(1), 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.03.004>
- Lavano, A., Guzzi, G., DE Rose, M., Romano, M., Della Torre, A., Vescio, G., Deodato, F., Lavano, F., & Volpentesta, G. (2017). Minimally invasive motor cortex stimulation for Parkinson's disease. *Journal of Neurosurgical Sciences*, *61*(1), 77–87. <https://doi.org/10.23736/S0390-5616.16.03246-X>
- Lee, C., Jung, Y. J., Lee, S. J., & Im, C. H. (2017). COMETS2: An advanced MATLAB toolbox for the numerical analysis of electric fields generated by transcranial direct current stimulation. *Journal of neuroscience methods*, *277*, 56–62. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2016.12.008>
- Leeson, V. C., Sharma, P., Harrison, M., Ron, M. A., Barnes, T. R. E., & Joyce, E. M. (2011). IQ trajectory, cognitive reserve, and clinical outcome following a first episode of

psychosis: A 3-year longitudinal study. *Schizophrenia Bulletin*, 37(4), 768–777. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp143>

- Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., Cantello, R. M., Cincotta, M., de Carvalho, M., De Ridder, D., Devanne, H., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Langguth, B., Nyffeler, T., ... Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, 125(11), 2150–2206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
- Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., Cotelli, M., De Ridder, D., Ferrucci, R., Langguth, B., Marangolo, P., Mylius, V., Nitsche, M. A., Padberg, F., Palm, U., Poulet, E., Priori, A., Rossi, S., Sackellmann, M., Vanneste, S., ... Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56–92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>
- Li, C.-S. R. (2004). Do schizophrenia patients make more perseverative than non-perseverative errors on the Wisconsin Card Sorting Test? A meta-analytic study. *Psychiatry Research*, 129(2), 179–190. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.06.016>
- Liu, C. S., Rau, A., Gallagher, D., Rajji, T. K., Lanctôt, K. L., & Herrmann, N. (2017). Using transcranial direct current stimulation to treat symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurodegenerative Disease Management*, 7(5), 317–329. <https://doi.org/10.2217/nmt-2017-0021>
- Loughland, C. M., Lewin, T. J., Carr, V. J., Sheedy, J., & Harris, A. W. (2007). RBANS neuropsychological profiles within schizophrenia samples recruited from non-clinical settings. *Schizophrenia Research*, 89(1–3), 232–242. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.08.022>
- Lupi, M., Martinotti, G., Santacroce, R., Cinosi, E., Carlucci, M., Marini, S., Acciavatti, T., & di Giannantonio, M. (2017). Transcranial Direct Current Stimulation in Substance Use Disorders: A Systematic Review of Scientific Literature. *The Journal of ECT*, 33(3), 203–209. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000401>
- Magstim (2020). <https://www.magstim.com/product-category/tDCS/> dostupné k 21.1.2020
- Mak, M., Tybura, P., Bieńkowski, P., Karakiewicz, B., & Samochowiec, J. (2013). The efficacy of cognitive neurorehabilitation with RehaCom program in schizophrenia patients. *Psychiatria polska*, 47, 213–223.

- Manenti, R., Brambilla, M., Benussi, A., Rosini, S., Cobelli, C., Ferrari, C., Petesi, M., Orizio, I., Padovani, A., Borroni, B., & Cotelli, M. (2016). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is improved by transcranial direct current stimulation combined with physical therapy. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *31*(5), 715–724. <https://doi.org/10.1002/mds.26561>
- Manenti, R., Cotelli, M., Cobelli, C., Gobbi, E., Brambilla, M., Rusich, D., Alberici, A., Padovani, A., Borroni, B., & Cotelli, M. (2018). Transcranial direct current stimulation combined with cognitive training for the treatment of Parkinson Disease: A randomized, placebo-controlled study. *Brain Stimulation*, *11*(6), 1251–1262. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.07.046>
- Mareš, T., Albrecht, J., Buday, J., Čerešňáková, S., Raboch, J., & Anders, M. (2019). Practical use and indications of transcranial direct current stimulation. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, *82/115*(1), 37–47. <https://doi.org/10.14735/amcsnn201937>
- Medalia, A., & Freilich, B. (2008). The neuropsychological educational approach to cognitive remediation (NEAR) model: Practice principles and outcome studies. *American Journal of Psychiatric Rehabilitation*, *11*(2), 123–143. <https://doi.org/10.1080/15487760801963660>
- Medalia, A., & Saperstein, A. M. (2013). Does cognitive remediation for schizophrenia improve functional outcomes? *Current Opinion in Psychiatry*, *26*(2), 151–157. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835dcbd4>
- Medalia, A., & Thysen, J. (2010). A comparison of insight into clinical symptoms versus insight into neuro-cognitive symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *118*(1–3), 134–139. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.09.027>
- Messinis, L., Nasios, G., Kosmidis, M. H., Zampakis, P., Malefaki, S., Ntoskou, K., Nousia, A., Bakirtzis, C., Grigoriadis, N., Gourzis, P., & Papathanasopoulos, P. (2017). Efficacy of a Computer-Assisted Cognitive Rehabilitation Intervention in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Behavioural Neurology*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/5919841>
- Milas, D., & Milas, G. (2019). Working Memory in Patients with Schizophrenia and Bipolar Affective Disorder: Quantitative or Qualitative Differences? *Psychiatria Danubina*, *31*, 54–61. <https://doi.org/10.24869/psyd.2019.54>
- Mohn, C., & Torgalsbøen, A.-K. (2018). Details of attention and learning change in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research*, *260*, 324–330. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.12.001>

- Möller, H.-J. (2016). The prevalence of negative symptoms in schizophrenia and how to treat them with psychopharmaceuticals? *Psychiatria Danubina*, 28(4), 6.
- Mondino, M., Jardri, R., Suaud-Chagny, M.-F., Saoud, M., Poulet, E., & Brunelin, J. (2016). Effects of Fronto-Temporal Transcranial Direct Current Stimulation on Auditory Verbal Hallucinations and Resting-State Functional Connectivity of the Left Temporo-Parietal Junction in Patients With Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 42(2), 318–326. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv114>
- Mondino, M., Luck, D., Grot, S., Januel, D., Suaud-Chagny, M.-F., Poulet, E., & Brunelin, J. (2018). Effects of repeated transcranial direct current stimulation on smoking, craving and brain reactivity to smoking cues. *Scientific Reports*, 8(1), 8724. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27057-1>
- Morrison, A. P., Turkington, D., Pyle, M., Spencer, H., Brabban, A., Dunn, G., Christodoulides, T., Dudley, R., Chapman, N., Callcott, P., Grace, T., Lumley, V., Drage, L., Tully, S., Irving, K., Cummings, A., Byrne, R., Davies, L. M., & Hutton, P. (2014). Cognitive therapy for people with schizophrenia spectrum disorders not taking antipsychotic drugs: A single-blind randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 383(9926), 1395–1403. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62246-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62246-1)
- Motlová, L., & Španiel, F. (2017). *Schizofrenie: Jak předejít relapsu, aneb, Terapie pro 21. století* (3., přepracované a doplněné vydání). Mladá fronta.
- Myslivoček, J. (2009). *Základy neurovědy* (2., rozš. a přeprac. vyd). Triton.
- Narayanan, B., O'Neil, K., Berwise, C., Stevens, M. C., Calhoun, V. D., Clementz, B. A., Tamminga, C. A., Sweeney, J. A., Keshavan, M. S., & Pearlson, G. D. (2014). Resting state electroencephalogram oscillatory abnormalities in schizophrenia and psychotic bipolar patients and their relatives from the bipolar and schizophrenia network on intermediate phenotypes study. *Biological Psychiatry*, 76(6), 456–465. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.12.008>
- Neuroterapie (2020). <http://www.neuroterapie.cz/> dostupně k 23.11.2020
- Nienow, T. M., MacDonald, A. W., & Lim, K. O. (2016). TDCS produces incremental gain when combined with working memory training in patients with schizophrenia: A proof of concept pilot study. *Schizophrenia Research*, 172(1–3), 218–219. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.01.053>
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*, 527 Pt 3(Pt 3), 633–639. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>

- Nitsche, M. A., Lampe, C., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2006). Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. *The European Journal of Neuroscience*, 23(6), 1651–1657. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04676.x>
- Novák, T., Horáček, J., Vymazal, J., & Rektorová, I. (2011). *Přínos repetitivní transkraniální magnetické stimulace v terapii specifických příznaků schizofrenie*.
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., Essock, S., Fenton, W. S., Frese, F. J., Gold, J. M., Goldberg, T., Heaton, R. K., Keefe, R. S. E., Kraemer, H., Mesholam-Gately, R., Seidman, L. J., Stover, E., Weinberger, D. R., Young, A. S., ... Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: Test Selection, Reliability, and Validity. *American Journal of Psychiatry*, 165(2), 203–213. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010042>
- Nuechterlein, K. H., Ventura, J., Subotnik, K. L., Hayata, J. N., Medalia, A., & Bell, M. D. (2014). Developing a Cognitive Training Strategy for First-Episode Schizophrenia: Integrating Bottom-Up and Top-Down Approaches. *American journal of psychiatric rehabilitation*, 17(3), 225–253. <https://doi.org/10.1080/15487768.2014.935674>
- Obereignerů, R., Obereignerů, K., Divéky, T., & Praško, J. (2011). Kognitivní deficity u schizofrenie. *Psychiatrie pro Praxi*, 12(2), 74–79.
- Olbrich, R., & Mussgay, L. (1990). Reduction of schizophrenic deficits by cognitive training: An evaluative study. *European Archives of Psychiatry & Neurological Sciences*, 239(6), 366–369. <https://doi.org/10.1007/BF01734543>
- Orel, M. (2016). *Psychopatologie: Nauka o nemocech duše* (2., aktualizované a doplněné vydání). Grada.
- Orlov, N. D., Tracy, D. K., Joyce, D., Patel, S., Rodzinka-Pasko, J., Dolan, H., Hodsoll, J., Collier, T., Rothwell, J., & Shergill, S. S. (2017). Stimulating cognition in schizophrenia: A controlled pilot study of the effects of prefrontal transcranial direct current stimulation upon memory and learning. *Brain Stimulation*, 10(3), 560–566. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.12.013>
- Owen, M. J., O'Donovan, M. C., Thapar, A., & Craddock, N. (2011). Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 198(3), 173–175. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.084384>
- Palm, U., Keeser, D., Hasan, A., Kupka, M. J., Blautzik, J., Sarubin, N., Kaymakanova, F., Unger, I., Falkai, P., Meindl, T., Ertl-Wagner, B., & Padberg, F. (2016). Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment of Schizophrenia With Predominant Negative Symptoms: A Double-Blind, Sham-Controlled Proof-of-

- Concept Study. *Schizophrenia Bulletin*, 42(5), 1253–1261. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw041>
- 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>
- Park, S., & Holzman, P. S. (1992). Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Archives of General Psychiatry*, 49(12), 975–982. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820120063009>
- Parent A. (2004). Giovanni Aldini: from animal electricity to human brain stimulation. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 31(4), 576–584. <https://doi.org/10.1017/s0317167100003851>
- Passie, T., Halpern, J. H., Stichtenoth, D. O., Emrich, H. M., & Hintzen, A. (2008). The pharmacology of lysergic acid diethylamide: A review. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 14(4), 295–314. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2008.00059.x>
- Pec, O., Kuhnova, E., Dragomirecka, E., Pecova, J., & Selepova, P. (2017). *FBF Frankfurtská škála potíží—Frankfurter Beschwerdefragebogen (manuál české verze dotazníku)*.
- Pellicciari, M. C., & Miniussi, C. (2018). Transcranial Direct Current Stimulation in Neurodegenerative Disorders. *The Journal of ECT*, 34(3), 193–202. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000539>
- Peña-Gómez, C., Sala-Lonch, R., Junqué, C., Clemente, I. C., Vidal, D., Bargalló, N., Falcón, C., Valls-Solé, J., Pascual-Leone, Á., & Bartrés-Faz, D. (2012). Modulation of large-scale brain networks by transcranial direct current stimulation evidenced by resting-state functional MRI. *Brain stimulation*, 5(3), 252–263. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.08.006>
- Philip, N. S., Nelson, B. G., Frohlich, F., Lim, K. O., Widge, A. S., & Carpenter, L. L. (2017). Low-Intensity Transcranial Current Stimulation in Psychiatry. *The American Journal of Psychiatry*, 174(7), 628–639. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16090996>
- Pidrman, V., & Masopust, J. (2005). Psychoedukační program prelapse. *Psychiatrie pro Praxi*, 3(4), 161–167.
- Polari, A., Lavoie, S., Yuen, H.-P., Amminger, P., Berger, G., Chen, E., deHaan, L., Hartmann, J., Markulev, C., Melville, F., Nieman, D., Nordentoft, M., Riecher-Rössler, A., Smesny, S., Stratford, J., Verma, S., Yung, A., McGorry, P., & Nelson, B. (2018). Clinical trajectories in the ultra-high risk for psychosis population.



- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain research bulletin*, 72(4-6), 208–214. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.01.004>
- Preiss, M., & Kučerová, H. (2006). *Neuropsychologie v psychiatrii* (Vyd. 1). Grada.
- Příkryl, R. (2010). Antipsychiatrické hnutí. *Psychiatrie pro Praxi*, 11(1), 40–41.
- Psych-neuro (2020). [www.pych-neuro.com](http://www.pych-neuro.com) dostupné k 5.3.2020
- Purves, D., Cabeza, R., Huettel, S. A., LaBar, K. S., Platt, M. L., & Woldorff, M. G. (2018). *Principles of cognitive neuroscience* (Second edition). Sinauer Associates.
- Raboch, J. (2001). *Psychiatrie* (J. Raboch & P. Zvolský, Ed.; 1. vydání). Galén.
- Randolph, C., Tierney, M. C., Mohr, E., & Chase, T. N. (1998). The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): Preliminary clinical validity. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(3), 310–319. <https://doi.org/10.1076/jcen.20.3.310.823>
- Reti, I. (2015). *Brain Stimulation: Methodologies and Interventions*. John Wiley & Sons.
- Roder, V., Mueller, D., & Schmidt, S. (2011). Effectiveness of Integrated Psychological Therapy (IPT) for Schizophrenia Patients: A Research Update. *Schizophrenia bulletin*, 37 Suppl 2, S71-9. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr072>
- Rodriguez Manchola, M. V., Šípek, J., Horáček, J., & Kulišťák, P. (2012). *Možnosti nefarmakologické intervence v terapii kognitivního deficitu u českých pacientů se schizofrenním onemocněním—Kognitivní remediace pomocí počítačů*.
- Roiser, J. P., Wigton, R., Kilner, J. M., Mendez, M. A., Hon, N., Friston, K. J., & Joyce, E. M. (2013). Dysconnectivity in the frontoparietal attention network in schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 176. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00176>
- Rostami M, Golesorkhi M, Ekhtiari H. Methodological dimensions of transcranial brain stimulation with the electrical current in human. *Basic and Clinical Neuroscience*. 2013 ;4(3):190-208.
- Rund, B. R. (2018). The research evidence for schizophrenia as a neurodevelopmental disorder. *Scandinavian Journal of Psychology*, 59(1), 49–58. <https://doi.org/10.1111/sjop.12414>

- Salehinejad, M. A., Wischniewski, M., Nejati, V., Vicario, C. M., & Nitsche, M. A. (2019). Correction: Transcranial direct current stimulation in attention-deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits. *PLoS ONE*, *14*(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221613>
- Sawaki, R., Kreither, J., Leonard, C. J., Kaiser, S. T., Hahn, B., Gold, J. M., & Luck, S. J. (2017). Hyperfocusing of attention on goal-related information in schizophrenia: Evidence from electrophysiology. *Journal of abnormal psychology*, *126*(1), 106–116. <https://doi.org/10.1037/abn0000209>
- Seikkula, J., Arnkil, T. E., Hoffman, L., Balášová, J., & Novotná, K. (2013). *Otevřené dialogy: Setkávání sítí klienta v psychosociální práci* (Vydání první v českém jazyce). Narativ.
- Shah, D., Chand, P., Bandawar, M., Benegal, V., & Murthy, P. (2017). Cannabis induced psychosis and subsequent psychiatric disorders. *Asian Journal of Psychiatry*, *30*, 180–184. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.10.003>
- Shiozawa, P., Fregni, F., Benseñor, I. M., Lotufo, P. A., Berlim, M. T., Daskalakis, J. Z., Cordeiro, Q., & Brunoni, A. R. (2014). Transcranial direct current stimulation for major depression: An updated systematic review and meta-analysis. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *17*(9), 1443–1452. <https://doi.org/10.1017/S1461145714000418>
- Shiozawa, P., Silva, M. E. da, Cordeiro, Q., Fregni, F., & Brunoni, A. R. (2013). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for the Treatment of Persistent Visual and Auditory Hallucinations in Schizophrenia: A Case Study. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, *6*(5), 831–833. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.03.003>
- Shivakumar, V., Chhabra, H., Subbanna, M., Agarwal, S. M., Bose, A., Kalmady, S. V., Narayanaswamy, J. C., Debnath, M., & Venkatasubramanian, G. (2015). Effect of tDCS on auditory hallucinations in schizophrenia: Influence of catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphism. *Asian Journal of Psychiatry*, *16*, 75–77. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2015.05.038>
- Schennach, R., Riedel, M., Obermeier, M., Spellmann, I., Musil, R., Jäger, M., Schmauss, M., Laux, G., Pfeiffer, H., Naber, D., Schmidt, L. G., Gaebel, W., Klosterkötter, J., Heuser, I., Maier, W., Lemke, M. R., Rüter, E., Klingberg, S., Gastpar, M., & Möller, H.-J. (2015). What are residual symptoms in schizophrenia spectrum disorder? Clinical description and 1-year persistence within a naturalistic trial. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *265*(2), 107–116. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0528-2>
- Schiffman, J., Walker, E., Ekstrøm, M., Schulsinger, F., Sørensen, H., & Mednick, S. (2004). Childhood Videotaped Social and Neuromotor Precursors of Schizophrenia: A

- Prospective Investigation. *The American journal of psychiatry*, 161, 2021–2027.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.11.2021>
- Schrimpf, L. A., Aggarwal, A., & Lauriello, J. (2018). Psychosis. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 24(3, BEHAVIORAL NEUROLOGY AND PSYCHIATRY), 845–860.  
<https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000602>
- Schultz, W. (2016). Dopamine reward prediction error coding. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(1), 23–32.
- Slámová, N. (2019). *Efektivita tréninku kognitivních funkcí u pacientů s duševní poruchou*. [Masarykova univerzita, Filozofická fakulta]. <https://theses.cz/id/r2yp9j/>
- Slotema, C. W., Blom, J. D., van Lutterveld, R., Hoek, H. W., & Sommer, I. E. C. (2014). Review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations. *Biological Psychiatry*, 76(2), 101–110.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.09.038>
- Smith, R. C., Boules, S., Mattiuz, S., Youssef, M., Tobe, R. H., Sershen, H., Lajtha, A., Nolan, K., Amiaz, R., & Davis, J. M. (2015). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia: A randomized controlled study. *Schizophrenia Research*, 168(1), 260–266.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.06.011>
- Smith, R. C., Md, W. L., Wang, Y., Jiang, J., Wang, J., Szabo, V., Faull, R., Jin, H., Davis, J. M., & Li, C. (2020). Effects of transcranial direct current stimulation on cognition and symptoms in Chinese patients with schizophrenia☆. *Psychiatry Research*, 284, 112617. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112617>
- Smolík, P. (2002). *Duševní a behaviorální poruchy: Průvodce klasifikací, nástin nozologie, diagnostika* [Smolík, 2002]. Maxdorf.  
<https://is.muni.cz/publication/499475/cs/Dusevni-a-behavioralni-poruchy-pruvodce-klasifikaci-nastin-nozologie-diagnostika-Smolik-2002/Smolik>
- Somamedical (2020). [soomamedical.com](http://soomamedical.com) dostupne k 23.11.2020
- Sørensen, H. J., Mortensen, E. L., Schiffman, J., Reinisch, J. M., Maeda, J., & Mednick, S. A. (2010). Early developmental milestones and risk of schizophrenia: A 45-year follow-up of the Copenhagen Perinatal Cohort. *Schizophrenia Research*, 118(1–3), 41–47. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.01.029>
- Stagg, C. J., Antal, A., & Nitsche, M. A. (2018). Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation. *The Journal of ECT*, 34(3), 144–152.  
<https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000510>

- Svoboda, M., Češková, E., & Kučerová, H. (2015). *Psychopatologie a psychiatrie: Pro psychologie a speciální pedagogy* (Vydání třetí). Portál.
- Svoboda, M., Humpolíček, P., & Šnorek, V. (2013). *Psychodiagnostika dospělých* (Vydání první). Portál.
- Svojanovská, M., Stuchlík, A., & Bendová, Z. (2014). *Animální modely schizofrenie zaměřené na NMDA receptory*.
- Šomodíková, B. (2017). *Informovanost veřejnosti o schizofrenii* [Masarykova univerzita, Pedagogická fakulta]. [https://theses.cz/id/m457tz/?zoomy\\_is=1](https://theses.cz/id/m457tz/?zoomy_is=1)
- Španiel, F. (2006). ITAREPS: Technologie ve službách prevence relapsu psychózy. *Psychiatrie pro Praxi*, 7(2), 82–83.
- Tandon, R., Gaebel, W., Barch, D. M., Bustillo, J., Gur, R. E., Heckers, S., Malaspina, D., Owen, M. J., Schultz, S., Tsuang, M., Van Os, J., & Carpenter, W. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia Research*, 150(1), 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.028>
- Tomás, P., Durá, I., Roder, V., & Ruiz, J. (2010). Cognitive Rehabilitation Programs in schizophrenia: Current status and perspectives. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 10, 191–204.
- Twamley, E. W., Jeste, D. V., & Bellack, A. S. (2003). A review of cognitive training in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 29(2), 359–382. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007011>
- Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2012). Neuronal dynamics and neuropsychiatric disorders: Toward a translational paradigm for dysfunctional large-scale networks. *Neuron*, 75(6), 963–980. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.004>
- Ustohal, L. (2010). Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě deprese. *Psychiatrie pro Praxi*, 11(3), 117–121.
- Valiengo, L. da C. L., Goerigk, S., Gordon, P. C., Padberg, F., Serpa, M. H., Koebe, S., Santos, L. A. D., Lovera, R. A. M., Carvalho, J. B. de, van de Bilt, M., Lacerda, A. L. T., Elkis, H., Gattaz, W. F., & Brunoni, A. R. (2020). Efficacy and Safety of Transcranial Direct Current Stimulation for Treating Negative Symptoms in Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 77(2), 121–129. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3199>
- Vančura, Michael (2002): *Psychospirituální krize*. In: Vodáčková, Daniela a kol.: *Krizová intervence. Krize v životě člověka. Formy krizové pomoci a služeb*. Praha, Portál 2002.

- Věchetová, G., Jarošová, Z., Orliková, H., Bolceková, E., & Preiss, M. (2018). Assessment of cognitive functions using short repeatable neuropsychological batteries. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, *81/114*(1), 29–36. <https://doi.org/10.14735/amcsnn201829>
- Veisi-Pirkoohi, S., Hassani-Abharian, P., Kazemi, R., Vaseghi, S., Zarrindast, M.-R., & Nasehi, M. (2020). Efficacy of RehaCom cognitive rehabilitation software in activities of daily living, attention and response control in chronic stroke patients. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, *71*, 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.08.114>
- Vercammen, A., Rushby, J., Loo, C., Short, B., Shannon Weickert, C., & Weickert, T. (2011). Transcranial direct current stimulation influences probabilistic association learning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *131*, 198–205. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.021>
- Vernaleken, I., Kumakura, Y., Cumming, P., Buchholz, H.-G., Siessmeier, T., Stoeter, P., Müller, M. J., Bartenstein, P., & Gründer, G. (2006). Modulation of [18F]fluorodopa (FDOPA) kinetics in the brain of healthy volunteers after acute haloperidol challenge. *NeuroImage*, *30*(4), 1332–1339. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.014>
- Voráčková, V., Albrecht, J., & Anders, M. (2015). Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem a kognitivní deficit u pacientů trpících schizofrenií. [Transcranial direct current stimulation and cognitive deficits in schizophrenia.]. *Česká a Slovenská Psychiatrie*, *111*(6), 290–294.
- Vrbová, K., Praško, J., Ocisková, M., & Šmejkalová, L. (2014). Kognitivně behaviorální terapie chronických halucinací. *Psychiatrie pro Praxi*, *15*(3), 117–124.
- Wang, Y. (2019). Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Research*, *276*, 186–190. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.05.012>
- Westerhausen, R., Kompus, K., & Hugdahl, K. (2011). Impaired cognitive inhibition in schizophrenia: A meta-analysis of the Stroop interference effect. *Schizophrenia Research*, *133*(1–3), 172–181. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.08.025>
- White, T., Anjum, A., & Schulz, S. (2006). The Schizophrenia Prodrome. *The American journal of psychiatry*, *163*, 376–380. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.3.376>
- Williams, H. J., Owen, M. J., & O'Donovan, M. C. (2007). Is COMT a susceptibility gene for schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*, *33*(3), 635–641. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm019>

- Wing, V. C., Bacher, I., Sacco, K. A., & George, T. P. (2011). Neuropsychological performance in patients with schizophrenia and controls as a function of cigarette smoking status. *Psychiatry research*, *188*(3), 320–326. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.05.037>
- Wikipedie (2020). [https://en.wikipedia.org/wiki/10%E2%80%93320\\_system\\_\(EEG\)](https://en.wikipedia.org/wiki/10%E2%80%93320_system_(EEG)) ke 23.11.2020
- Wykes, T., Reeder, C., Landau, S., Everitt, B., Knapp, M., Patel, A., & Romeo, R. (2007). Cognitive remediation therapy in schizophrenia: Randomised controlled trial. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.026575>
- Yamamoto, M., Kushima, I., Suzuki, R., Branko, A., Kawano, N., Inada, T., Iidaka, T., & Ozaki, N. (2018). Aberrant functional connectivity between the thalamus and visual cortex is related to attentional impairment in schizophrenia. *Psychiatry Research. Neuroimaging*, *278*, 35–41. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2018.06.007>
- Young, J. W., Powell, S. B., Risbrough, V., Marston, H. M., & Geyer, M. A. (2009). Using the MATRICS to guide development of a preclinical cognitive test battery for research in schizophrenia. *Pharmacology & Therapeutics*, *122*(2), 150–202. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.02.004>
- Zhang, X., Chen, D., Xiu, H., Haile, C., He, S., Luo, X., Zuo, L., Rosenheck, R., Kosten, T., & Kosten, T. (2012). Cigarette smoking, psychopathology and cognitive function in first-episode drug-naive patients with schizophrenia: A case-control study. *Psychological medicine*, *43*, 1–10. <https://doi.org/10.1017/S0033291712002590>
- Zhou, Y., Fan, L., Qiu, C., & Jiang, T. (2015). Prefrontal cortex and the dysconnectivity hypothesis of schizophrenia. *Neuroscience Bulletin*, *31*(2), 207–219. <https://doi.org/10.1007/s12264-014-1502-8>

# Seznam grafů

<i>Graf 1. Znázornění rozložení kompozitního skóru v testu RBANS ve verzi A a B nezávisle na skupině .....</i>	104
<i>Graf 2. Znázornění dosaženého skóru v testu RBANS u skupiny s sham stimulací</i>	105
<i>Graf 3. Znázornění dosaženého skóru v testu RBANS u skupiny s aktivní stimulací .....</i>	105
<i>Graf 4. Rozdíl v indexovém skóru v krátkodobé paměti mezi aktivní a sham skupinou .....</i>	106
<i>Graf 5. Rozdíl v indexovém skóru v konstrukčních schopnostech mezi aktivní a sham skupinou .....</i>	106
<i>Graf 6. Rozdíl v indexovém skóru v řečových schopnostech mezi aktivní a sham skupinou .....</i>	107
<i>Graf 7. Rozdíl v indexovém skóru v pozornosti mezi aktivní a sham skupinou .....</i>	107
<i>Graf 8. Rozdíl v indexovém skóru v krátkodobé paměti mezi aktivní a sham skupinou .....</i>	108
<i>Graf 9. Rozdíl celkovém skóru verze A a B testu RBANS mezi aktivní a sham skupinou .....</i>	108

# Seznam obrázků

<i>Obrázek 1. Psychotické kontinuum v souvislosti s klinickým vymezením</i> .....	17
<i>Obrázek 2. Model psychotických symptomů v souvislosti s fází nemoci</i> .....	18
<i>Obrázek 3. Zjednodušené znázornění odlišností mezolimbické a mezokortikální cesty a jejich souvislosti se symptomy schizofrenie</i> .....	22
<i>Obrázek 4. Tři hypotetiční pacienti s psychózou rozřídění dle diagnostických kategorií v rámci dimenzionálního psychopatologického modelu</i> .....	29
<i>Obrázek 5. Dopaminové dráhy</i> .....	34
<i>Obrázek 6. Učení na základě chyby v predikované odměně</i> .....	42
<i>Obrázek 7. Vztah mezi kognicí a funkcí v jednotlivých doménách</i> .....	43
<i>Obrázek 8. Úloha k měření událostí evokovaných potenciálů (ERP)</i> .....	46
<i>Obrázek 9. Znázornění průběhu kognitivního poškození po atakách schizofrenie</i> .	49
<i>Obrázek 10. Lokalizace dorzolaterální prefrontální a orbito-prefrontální oblasti</i> ..	52
<i>Obrázek 11. Úloha talamu v přepojování somatosenzorických vjemů</i> .....	53
<i>Obrázek 12. Stručné znázornění léčebných přístupů s důrazem na kognitivní remediaci</i> .....	56
<i>Obrázek 13. Mechanismus působení anodálních a katodálních elektrod</i> .....	66
<i>Obrázek 14. Standardní 10-20 systém pro umístění elektrod EEG</i> .....	67
<i>Obrázek 15. Předpokládaný neuromodulační mechanismus tDCS</i> .....	70
<i>Obrázek 16. Proměnné ovlivňující výsledný efekt stimulace</i> .....	73
<i>Obrázek 17. Přístroj HDC pro transkraniální stimulaci stejnosměrným proudem od firmy Magstim</i> .....	85
<i>Obrázek 18. Ukázky z modulů kognitivního tréninku RehaCOM</i> .....	88
<i>Obrázek 19. Průběh výzkumu</i> .....	95
<i>Obrázek 20. Práce s kvalitativními daty</i> .....	98
<i>Obrázek 21. Grafické znázornění účasti probandů ve výzkumu</i> .....	101



# Seznam tabulek

<i>Tabulka 1. Diagnostická kritéria dle MKN-10 .....</i>	<i>26</i>
<i>Tabulka 2. Diagnostická kritéria dle DSM-5 .....</i>	<i>27</i>
<i>Tabulka 3. Procentuální zastoupení nejčastějších symptomů u schizofrenie .....</i>	<i>32</i>
<i>Tabulka 4. Příklady některých antipsychotik a jejich mechanismů účinku .....</i>	<i>35</i>
<i>Tabulka 5. Ukázka kognitivně-behaviorálního přístupu k halucinacím .....</i>	<i>37</i>
<i>Tabulka 6. Přehled neurostimulačních metod .....</i>	<i>62</i>
<i>Tabulka 7. Shrnutí využitých pozic elektrod v souvislosti s účelem aplikace .....</i>	<i>68</i>
<i>Tabulka 8. Shrnutí studií zjišťujících vliv tDCS na kognitivní funkce u schizofrenních pacientů .....</i>	<i>79</i>
<i>Tabulka 9. Srovnání ukávek ze seznamu slov verze A oproti verzi B .....</i>	<i>90</i>
<i>Tabulka 10. Ukázka ze srovnání povídek verze A a verze B .....</i>	<i>91</i>
<i>Tabulka 11. Vstupní a vylučovací kritéria .....</i>	<i>100</i>
<i>Tabulka 12. Sociodemografické charakteristiky vzorku .....</i>	<i>102</i>
<i>Tabulka 13. Dosažené skóry v testu RBANS verze A a B pro skupinu s aktivní a sham stimulací .....</i>	<i>110</i>
<i>Tabulka 14. Vnímané změny kognitivních funkcí .....</i>	<i>112</i>
<i>Tabulka 15. Postoje ke kognitivnímu tréninku a stimulaci .....</i>	<i>113</i>

# Seznam příloh

Příloha 1: Kazuistika

Příloha 2: Kódování rozhovorů

Příloha 3: Ukázky z rozhovorů

## **Příloha 1: Kazuistika**

V kazuistice si klademe za cíl převést teoretické informace do souvislostí konkrétního případu. Případovou studii tak uvádíme k přesnějšímu a hlubšímu porozumění onemocnění v jeho celistvosti. Z důvodu náročnosti hledání respondenta zde neuvádíme kazuistiku přímo se schizofrenií, ale pacienta s diagnózou schizoafektivní poruchy<sup>58</sup>.

Kazuistika byla sepsána na základě rozhovoru s pacientem DS. Pro zachování anonymity byly některé informace pozměněny.

### **Pacient DS, 23 let, SŠ s maturitou, žije s rodiči**

#### **Rodinná anamnéza:**

Pacient pochází z dobře situované a finančně zajištěné rodiny. Rodina je úplná, s dobrými vztahy. Nebyly zjištěny žádné psychiatrické nemoci u rodičů, ani prarodičů. Výchova popisována jako láskyplná, ale bez pochopení pro individuální zvláštnosti.

#### **Osobní anamnéza:**

raný vývoj: Těhotenství i porod proběhly bez komplikací, psychomotorický vývoj a dosažení vývojových milníků v normě. Návštěvy logopedie v předškolním období. Dle vyšetření ve speciálně-psychologické poradně nadaný s vynikající pamětí. Během předškolních let a školní docházky navštěvuje řadu zájmových kroužků a aktivit.

vzdělání a zaměstnání: V průběhu školních let se úspěšně účastní řady soutěží, velmi dobrý ve sportu a s týmem vítězí na Mistrovství republiky.

Do čtvrté třídy samé jedničky. Od páté třídy pozvolné zhoršení prospěchu a více se začíná věnovat jiným aktivitám. Na gymnázium se dostal i přes špatný prospěch jako druhý v pořadí. Během školní docházky se objevují zejména problémy vycházet s autoritami. Problémy v kolektivu nemá, naopak má mnoho přátel. Po gymnáziu byl přijat na vysokou školu a dva roky úspěšně studoval práva. Následně se intenzivně připravoval na medicínu, kam se jen těsně nedostal.

---

<sup>58</sup> Schizoafektivní porucha spadá také do kategorie psychotických onemocnění F2X a pacienti s touto diagnózou byli rovněž zařazeni do naší studie. Symptomatika se značně překrývá se schizofrenií bývá však současně přítomna porucha nálady (Raboch, 2001).

V době před poslední hospitalizací měl dvě zaměstnání. Pracoval v nemocnici jako sanitář a večer dobrovolně vypomáhal v hospodě.

Somatická onemocnění: pád na hlavu v dětství (bez bezvědomí), prodělal běžné dětské nemoci; cukrovka 1. typu (zjištěna nedávno)

Návyky: kouření 1 rok, alkohol 8 let (nyní abstinuje), marihuana, LSD, metamfetamin (krátkodobě)

Osobnostní charakteristika: Od dětství velmi společenský, nemá problémy vycházet s lidmi. Rozuměl si spíše se staršími a dívkami, které byly tolerantnější. V dětství jevil známky hyperaktivity a měl potíže s autoritami. Osobnostně velmi otevřený a sdílný. Projevuje rozsáhlý všeobecný přehled a má řadu zájmů. Zajímá se o filozofii (zejména antickou) a psychologii. V minulosti úspěšně sportoval, účastnil se literárních soutěží, hrál na kytaru a klávesy, sbíral karty. Převládá spíše optimistické ladění i přes nepříznivost situace. Rád by dál studoval, zároveň uvažuje, že by si chtěl otevřít čajovnu. Umí se také ocenit za věci, které se mu daří (pomohl s hospodou, účastnil se organizace maturitního plesu). Sám se považuje za pozitivní, energickou a společenskou osobu.

*„Pacient do svých nynějších 23 let prodělal celkem 2 ataky onemocnění, přičemž již mnoho let předtím vykazoval subklinické příznaky. Od dětství vnímal ve svém vývoji určité zvláštnosti. Byl výrazně živé dítě s příznaky hyperaktivity, měl nadprůměrně dobrou paměť a neuznával autority. Konflikty s autoritami vedly ke zhoršování školního prospěchu, v kolektivu byl však oblíbený a měl velice široké zájmy. Úspěšně se věnoval řadě sportů, vítězil v literárních soutěžích a byl považován za nadané dítě.*

*Dlouhodobě od střední školy trpěl nespavostí (spal průměrně 2-3 hodiny denně). Popisuje také problémy zpracovávat více informací a časté pocity nepříjemného zahlcení, které vedly k elevaci nálady, zrychlenému myšlení a k pocitům vnitřního neklidu. Jako příklad uvádí, že při přednáškách na vysoké škole si musel sedat do zadních řad se sluchátky v uších, aby nebyl přehlčen informacemi. Tyto potíže se objevovaly i na jakýchkoli rušných místech a v některých případech byly natolik obtěžující, že musel opustit prostor. Kamarádi si prý na jeho chování zvykli a byli k němu velmi tolerantní. Nepříjemné stavy se snažil tlumit častým pitím alkoholu a příležitostným užíváním marihuany.*

*I přes veškeré obtíže vystudoval úspěšně gymnázium, kam byl v přijímacím řízení přijat jako druhý nejlepší. Po absolvování gymnázia se dostal na právnickou fakultu. Ve druhém ročníku studia se zde začala postupně projevovat první ataka onemocnění. Pacient následně podrobně popisuje projevy onemocnění a jeho vliv na běžný život.*

*První změny nastaly, když DS náhle ukončil ve druhém ročníku studium na právnické fakultě a začal se připravovat na přijímací zkoušky na medicínu. Důvodem bylo, že studium na lékařské fakultě považoval za smysluplnější životní cíl. Od té doby věnoval intenzivní přípravě údajně 10 až 12 hodin denně. Během tohoto období pravidelně kouřil marihuanu (cca 1 gram denně) a často pil alkohol. Účelem bylo zejména, aby ho tyto látky zpomalily. Ze stejného důvodu užíval také derivát amfetaminu, který na něj působil tlumivě. V tomto období se v životě pacienta seběhla také řada stresujících událostí jako smrt dědy a rozchod s dlouholetou přítelkyní<sup>59</sup>. Po těchto událostech upadl nejprve do depresí a následně se u něj začaly rozvíjet výrazné manické stavy, které byly stále intenzivnější. Přijímací zkoušky nakonec jen těsně nezvládl a zpětně hodnotí, že by školu studovat ani nemohl, jelikož se rozvinula ataka onemocnění a byl hospitalizován.*

*Nejvýraznější rozvoj příznaků trval přibližně týden a skončil pokusem o sebevraždu a nedobrovolnou hospitalizací, která trvala 93 dní. U pacienta se během tohoto období začaly projevovat výrazné změny v chování, kterých si všímali blízcí i rodiče. Typickým byla také ztráta náhledu. Pacient podrobně popsal dny před hospitalizací. Dle jeho slov mu v té době dávalo vše naprostý smysl, i když ostatní nerozuměli tomu, co se děje. Popisuje den, kdy chtěl jet v pět ráno navštívit kamaráda a rodiče ho nechtěli pustit, protože se choval zmateně. Odešel z domu nakonec bez bot k babičce, jelikož potřeboval peníze na jízdenku. U babičky došlo k hádce, kdy ji nechtěně odstrčil a babička to považovala za fyzický útok na sebe. Pacient dále popisuje, jak stopoval auta, cestoval s astroložkami a vyměňoval stravenky za peníze. Během cest vnímal velmi intenzivně znamení a osudová setkání. Byl přesvědčený, že potkává lidi, které celý život hledal, ale nevěděl, že existují. Dokázal propojit jednotlivá náboženství a vypracovat teorii světového míru. Intenzivně vše prožíval a telefonoval blízkým, kteří nerozuměli, co se děje. Aby získal peníze, pokoušel se prodat řadu věcí jako oblečení, knihy, televizi. Jelikož byl ale zrovna ten den Svátek a všude bylo zavřeno, nepodařilo se mu získat peníze. Vzhledem k tomu, že nic nevyšlo, začaly se rozvíjet paranoidně-perzekuční myšlenky, které dle pacienta plynuly z řady znamení, která byla*

---

<sup>59</sup> Zpětně pacient uvedl, že rozchod byl zapříčiněn nástupem onemocnění, které si v té době neuvědomoval.

vysvětlitelná tak, že mu někdo usiluje o život. Tyto intenzivní pocity ohrožení se snažil zvládnout pomocí marihuany. DS popisuje, že poté co užil 6 gramů marihuany, ocitl se v holotropním stavu vědomí, kde prožil znovu veškerý svůj život. Tento stav silně emočně prožíval a retrospektivně procházel jednotlivá období svého života. Po této akutní intoxikaci se objevily hlasové halucinace a bludné přesvědčení, že zemře. Dle DS byla lepší varianta mít svůj život ve vlastních rukou, a tedy „spáchat sebevraždu“. Ze svého pohledu však událost nikdy nevnímal jako sebevraždu, ale jako útěk před tím, co mu dle bludného přesvědčení hrozilo. Byl následně nalezen blízkými, kteří zavolali záchrannou službu. Poté co byl hospitalizován na interním oddělení JIP, se symptomy zhoršily, když mu druhý den pustili televizi. Viděl znamení a zejména, když začala hrát určitá melodie, měl pocit, že mu hrozí nebezpečí a má utéct. Po pokusu o útěk byl nedobrovolně převezen na uzavřené oddělení JIP do Dobřan. Na převoz vzpomíná jako na velmi traumatický zážitek, kdy byl spoutaný a přesvědčený, že je vezen na popravu. Nebyla zde také žádná komunikace ze strany personálu. Pacient dále vnímal řadu znamení a přesvědčení, že zemře. Zároveň popisuje, že strach ze smrti již neměl, protože věděl, že jednou ji již překonal. Během hospitalizace prožíval řadu symptomů jako: aurotomancii (znamení v mracích), pocity, že neovládá své tělo, vkládání myšlenek a sluchové halucinace. Po třech měsících byl ve stabilizovaném stavu z Dobřan propuštěn. Pozoroval ale výrazné poruchy v kognitivních funkcích, které mu znesnadňovaly návrat do běžného života. Nebyl schopný si pamatovat, soustředit se a vykonávat dřívější činnosti. Nemohl například mnoho měsíců po nemoci číst knihy nebo setrvat při sledování televize. Dle výpovědi pacienta ho po hospitalizaci nepoznávali ani blízcí přátelé. Zlepšování stavu nastávalo až postupně po půl roce, kdy si našel zaměstnání, a to v nemocnici na interním oddělení JIP. Potíže, které vedly k druhé atace, vznikly v souvislosti s přehlcním informacemi na sanitářském kurzu a tím, že přestal užívat léky. Nyní je s léčbou spokojený a vnímá, že už je zpátky na normální hladině běžného fungování. Rád by dál studoval a měl nějaké zážitky v životě. Zároveň má obavy, jestli bude schopný studovat, jelikož ataky nemoci a zejména přetrvávající kognitivní poruchy po atace ho vyřazují ze života na mnoho měsíců i po odeznění akutní fáze onemocnění.

Dále pacient reflektoval negativní důsledky, které mu nemoc v životě způsobila, jako je nedokončení vysoké školy, ztráta přítelkyně a nejistota do budoucna. Zároveň vyjadřuje nadhled, že už je s nemocí smířený a nyní to neprožívá jako něco traumatického. Popisuje i to, že nyní má jiný pohled na život a více si váží běžných věcí. Zároveň si uvědomuje limitaci nemocí při realizaci plánů do budoucna. “

### **Komentář autorky práce:**

Pomocí této kazuistiky ilustrujeme informace uvedené v teoretické části práce. U pacienta vypuklo onemocnění v typickém věkovém rozpětí 15-25 let. Před rozvojem ataky byly přítomny četné prodromální příznaky, které ještě nebyly natolik závažné, aby vedly k léčbě (pacient by však spadal do tzv. ultra-high risk skupiny). Pacient subklinické příznaky subjektivně vnímal a působily mu obtíže, příkladem může být dlouhodobá porucha spánku (pacient uváděl průměrně 2-3 hodiny), potíže zpracovávat více informací, časté pocity nadměrné elevace nálady, zrychleného myšlení. Na kazuistice můžeme vidět přechod z prodromální fáze subklinických příznaků do plně rozvinuté psychotické epizody se ztrátou náhledu a končící nedobrovolnou hospitalizací. Příčiny rozvoje onemocnění bývají také často nejasné a multifaktoriální (tj. kombinace genetických dispozic, neurovývojových odchylek a prostředí). Ani zde není možné určit přesnou příčinu onemocnění, ale spíš lze jen vidět vliv jednotlivých faktorů, které k rozvoji přispěly.

Zajímavé je všimnout si, že pacient často referuje o vnímavosti ke znamením a na základě nich vznikají různé bludné představy. Z hlediska informací uvedených o neurokognitivních změnách u schizofrenie můžeme soudit, že se jednalo o proces, který jsme popsali jako aberantní salience, kdy jsou jednotlivým neutrálním podnětům připisovány zvláštní významy (příklad z kazuistiky: *potkávání osudových lidí; teorie míru; znamení, že zemře*). Můžeme si také všimnout, že pacient se z těchto neutrálních podnětů učí a slouží jako podklad pro bludnou produkci (př. *zavřené obchody vlivem Svátku jako znamení, že mu někdo usiluje o život*). Patologický proces narušeného významu podnětů a poruch v učení dále vede k behaviorálním změnám a nepřiléhavostem (př. *přesvědčení, že zemře vede k pokusu o sebevraždu*). Koncept, který jsme popsali jako predikční chyba, vysvětluje také poruchy v adaptivitě, kdy normální osoby mění své předpoklady na základě učení se z chyb (tj. předpoklad je upraven, pokud se neshoduje s realitou a není tudíž „odměněn“), u pacientů se schizofrenií je tento proces narušený (příklad z kazuistiky: *pacient neměnil své předpoklady ani po zpětné vazbě od ostatních; nevyvratitelnost bludů*). Neurobiologicky za procesem aberantní salience pravděpodobně stojí dysregulace striatálního dopaminu, který chaotickou aktivitou připisuje význam jinak nesalientním podnětům.

Z pohledu klasické psychopatologie můžeme popsat četné pozitivní, afektivní a následně i kognitivní poruchy. Z poruch vnímání byly přítomny halucinace hlasové, intrapsychické (vkládání myšlenek), motorické halucinace. Dále poruchy myšlení jak kvantitativní, tak

kvalitativní. Konkrétně paralogické myšlení (propojování jevů přes nevýznamné vztahy), vnucené myšlení (neupravený cizí tok myšlenek), vztahovačné myšlení (neutrální zážitky a situace vztahované ke své osobě) a myšlenkové pseudoinkoherece. Z bludů převažovaly zejména makromanické (megalomanský, reformátorský) a z paranoidních blud perzekuční. Nálada byla manická, vystupňovaná až do extatické fáze.

Úvahu pro diagnózu schizofrenie by naplňovaly zejména četné pozitivní symptomy a zejména tzv. Schneidrový prvotní příznaky (hlasové halucinace, vkládání myšlenek). Naopak schizofrenii neodpovídá současná přítomnost poruchy nálady. Méně typické pro schizofrenii je také absence systematických bludů a negativních příznaků (abulie, apatie, anhedonie). Naopak nepřítomnost reziduí a nesystematičnost bludů je častá u schizoafektivní poruchy. Pro manickou fázi v rámci bipolární poruchy nesvědčí přítomnost bludů typických pro psychotické poruchy (perzekuční bludy, sluchové halucinace, intrapsychické halucinace). V úvahu je nutné vzít také možnou agravaci symptomů abúzem návykových látek.

Ze závěru uvedené kazuistiky lze také vyčíst vliv duševní nemoci na kognitivní funkce a další fungování v běžném životě. Pacient vyjádřil obavy zejména v souvislosti s možnostmi studia a práce, jestliže by i po odeznění floridních symptomů přetrvávaly kognitivní deficity, které jsou farmakologicky málo ovlivnitelné. Náš cíl práce tak vychází právě z potřeb pacientů a tato kazuistika měla ilustrovat smysl kognitivního tréninku a stimulace pro případnou rychlejší kognitivní remediaci a snazší návrat pacientů do běžného života.



## Příloha 2: Tabulka kódování rozhovorů

Okruhy	Podokruhy	Kategorie	Kódy
Vnímané změny v kognitivních funkcích	Před nemocí Během nemoci	Osobnostní vlastnosti Školní prospěch Specifické vývojové poruchy	Zhoršení paměti před nemocí Dobrá paměť v dětství Po akutní fázi stagnuje Problémy se soustředěním před nemocí Zhoršení při stresu Specifické vývojové poruchy Zařazení v logopedické třídě Problémy s učením Netrpělivost Problémy s vyjadřováním a řečí Žádné problémy s pamětí Žádný vliv nemoci Občasné obtíže v běžných činnostech Špatné zvládnání stresu Zhoršení krátkodobé a dlouhodobé paměti Zrychlené myšlení Neuznávání autorit Špatné známky Demotivace Dobré matematické schopnosti Hyperaktivita Návštěvy SPPP Zlepšení během akutní fáze Potíže zpracovávat informace
Postoje ke kognitivnímu tréninku a stimulaci	Aktivní Sham	Motivace Efekt Nežádoucí účinky	Lepší paměť na texty Zlepšení pozornosti Pozitivní vliv Prvotní obavy Uklidnění vysvětlením Nezvládnání vyšších úrovní Zájem o trénink a přístroj Neutrální postoj Bez výrazných změn Motivace dál pokračovat Žádné obavy Očekávání lepšího soustředění

			Menší změny během týdne Žádné vedlejší účinky Netěší se Repetitivnost Nepoužíval by Jen při potvrzení efektu Mírná bolest hlavy Zábava Pokračování by bylo užitečné Zlepšuje bystrost Nastartovaný mozek Subjektivně pomáhá Lepší reagování Lepší výbavnost Potřeba ujistění a informací Brnění a pálení Zarudlé čelo Předchozí znalost programu Výsledky studií Prokazatelnost efektu Efekt tréninku Delší výdrž Potřeba dostatku času Nebylo by to k ničemu
--	--	--	---

### **Příloha 3: Ukázka z vybraných částí rozhovorů s pacienty**

Pacient V.

*„Předtím se mi začala horšit ta paměť trochu, a i teď mám problémy s těma kartama si zapamatovat. Ve škole jsem měl celkem dobrou paměť, ale tak dva tři roky nazpátek se to začalo horšit.“*

*„Říkal jsem si, že to můžou být jako elektrošoky, ale nakonec se ukázalo že ne. Ze začátku jsem se trochu bál, ale vysvětlila mi V., že se není čeho bát.“*

*„Já si myslím že ano, na procvičení paměti je to k nezaplacení. Používal bych to doma, i ten přístroj.“*

Pacient A.

*„No nedokázal jsem se třeba dlouho soustředit na nějakou věc. Při učení, když jsem se měl naučit na nějakou písemku důležitou, tak mi to moc nešlo no... Ono to začalo, když jsem byl na stáži jakoby v Řecku a tam se hrozně kladly vysoký nároky jakoby v té práci a prostě tam mi to nějak začalo, že mi to ještě prohloubilo tu nemoc. Jako nebyl jsem tak pozornej, zničilo mi to tu pozornost a takhle...“*

*„No trošku jo, já jsem vlastně chodil i od pátý třídy do dyslektický třídy. Že jsem vlastně trpěl nějakým tím ADHD.“*

*„Nemůžu říct, že by mi to nějak ty kognitivní funkce vylepšilo, ale asi mi to nějak trošku pomohlo. Protože zase se dostat do toho. Ne že by mi to nějak víc vylepšilo, ale pomohlo mi to. Ten trénink mi pomohl, že jsem se líp dokázal soustředit na určitou věc.“*

Pacientka N.

*„To byl vlastně důvod, proč jsem se přihlásila do toho výzkumu, že jsem měla subjektivně pocit, že mám zhoršenou paměť. Jako v rozhodování jsem nepozorovala nějaké změny, ale měla jsem pocit, že mám zhoršenou krátkodobou i dlouhodobou paměť.“*

*„Mně přišlo, že to funguje na takovou nějakou bystrost toho přemýšlení. Takže subjektivně jsem měla pocit, že mi to pomáhá. Na takovou nějakou třeba připravenost lépe reagovat a výbavnost. Prostě subjektivně jsem měla pocit, že to zlepšuje tu bystrost, a i výbavnost trošku. Z toho tréninku jsem měla pocit, že ten mozek je tak trochu víc nastartovaný.“*

*„Já jsem si o tom něco zjišťovala, a ještě jsem se ptala na to, jestli to je bezpečná metoda a tam mě teda ujistili, že je to teda vyzkoušený a že se to používá i ve sportu a nemělo by to mít žádný efekt, a tak to mi stačilo.“*

*„Cítla jsem brnění nebo takové lehké pálení. A měla jsem trošku zarudlé čelo, ale potom když to odeznělo, tak už se nic nedělo a nebylo to nějak příliš nepříjemné.“*