

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

Filozofická fakulta

Katedra psychologie

Klinická psychologie

PhDr. Mabel V. Rodríguez M.

**MOŽNOSTI NEFARMAKOLOGICKÉ INTERVENCE  
V TERAPII KOGNITIVNÍHO DEFICITU U ČESKÝCH  
PACIENTŮ SE SCHIZOFRENNÍM ONEMOCNĚNÍM –  
KOGNITIVNÍ REMEDIACE POMOCÍ POČÍTAČŮ**

**FEASIBILITY OF NON-PHARMACOLOGICAL  
INTERVENTION IN THERAPY OF COGNITION DEFICIT  
IN CZECH SCHIZOPHRENIA PATIENTS - COMPUTER-  
ASSISTED COGNITIVE REMEDIATION**

Disertační práce

Vedoucí práce: Doc. PhDr. Jiří Šípek, PhD.

2012

*Prohlašuji, že jsem disertační 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 30. března 2012**

---

**PhDr. Mabel V. Rodriguez M.**

### *Poděkování*

*Na tomto místě bych chtěla poděkovat svému školiteli a kolegovi Doc. PhDr. Jiřímu Šípkovi, CSc., za všechny roky plné inspirace, za podporu a cenné připomínky. Dále bych chtěla poděkovat vedení a kolegům z Psychiatrického centra Prahy za zázemí a podporu umožňující uskutečnit tento výzkum.*

# MOŽNOSTI NEFARMAKOLOGICKÉ INTERVENCE V TERAPII KOGNITIVNÍHO DEFICITU U ČESKÝCH PACIENTŮ SE SCHIZOFRENNÍM ONEMOCNĚNÍM – KOGNITIVNÍ REMEDIACE POMOCÍ POČÍTAČŮ

## Souhrn

Kognitivní deficit u schizofrenie a možnosti jeho remediaci jsou bohatě popsány v zahraniční literatuře. V České republice se však touto problematikou zabývalo jen málo studií. Cílem práce bylo přispět ke zmapování možností nefarmakologické intervence v podobě kognitivní remediaci za pomoci počítačů u českých pacientů s onemocněním ze schizofrenního okruhu s prokázaným kognitivním deficitem. Do naší studie bylo zařazeno celkem 99 pacientů, finální data jsou ze souboru 44 pacientů v experimentální skupině (podstoupili 8týdenní remediaci počítačovým programem PSS Cog Rehab) a od 33 pacientů v kontrolní skupině (bez remediaci). Výsledky potvrdily pozitivní krátkodobý efekt cílené remediaci selektivních domén kognitivního deficitu u pacientů se schizofrenií. Zdá se, že na strukturovanou intervenci je nejvíce citlivá funkce pracovní paměti. Tyto výsledky se shodují s některými zahraničními pracemi, které použily stejnou počítačovou metodu při remediaci, ale i se studiemi, které využily jiných metod remediaci. Navíc funkce pracovní paměti se zlepšila i v generalizované podobě (vizuální intervence vedla i k auditivnímu zlepšení).

*Klíčová slova: Schizofrenie, kognice, deficit, remediaci, počítač*

## Abstract

There is a body of scientific literature describing cognitive deficit in schizophrenia and the possibility of its remediation. However, in the Czech Republic, there have been so far just few studies that examined the topic. The objective of this work was to explore the feasibility of non-pharmacological intervention in the form of computer-assisted cognitive remediation of Czech schizophrenia patients with diagnosed cognitive deficit. Our results confirmed the positive short-term effect of targeted remediation of selective domains of cognitive deficit in patients with schizophrenia. Our findings suggested that

working memory function is the domain most sensitive to the structured intervention. These results are consistent not only with findings from other published studies that used similar computer method for remediation, but also with other studies that used different approaches. In addition, working memory function improved in the generalized form (visual intervention improved auditive function).

***Key words: Schizophrenia, cognition, deficit, remediation, computer***

Souhrn.....	4
Abstract.....	4
SEZNAM ZKRATEK .....	11
ÚVOD.....	14
I TEORETICKÁ ČÁST .....	17
1 SCHIZOFRENIE .....	18
1.1 Diagnóza.....	19
1.1.1 Diferenciální diagnóza.....	21
1.1.2 Pomocná vyšetření.....	21
1.2 Epidemiologie .....	23
1.3 Etiopatogeneze .....	24
1.3.1 Biologické faktory .....	24
1.3.1.1 Genetika .....	24
1.3.1.2 Morfologické abnormality .....	25
1.3.1.3 Biochemické abnormality .....	26
1.3.4.1 Ostatní biologické nálezy.....	28
1.3.2 Psychologické a sociální faktory .....	29
1.4 Průběh a výsledné stavy .....	29
1.5 Léčba .....	30
1.5.1 Komplexní terapeutický přístup .....	30
1.5.2 Farmakoterapie – antipsychotika.....	31
1.5.3 ECT.....	33
1.5.4 Psychosociální intervence.....	33
1.5.4.1 Psychoterapie .....	33
1.5.4.2 Psychoedukace.....	34
1.5.4.2 Další psychosociální intervence.....	35
1.6 Náhled a stigma.....	36
SHRNUTÍ.....	38
2 KOGNITIVNÍ DEFICIT U SCHIZOFRENIE .....	39
2.1 Vymezení pojmů .....	40
2.2 Průběh a charakter kognitivního deficitu.....	41
2.2.1 Průběh deficitu.....	42
2.2.2 Vývoj a hloubka deficitu .....	43

2.2.3	Kognitivní deficit jako endofenotyp schizofrenního onemocnění .....	44
2.3	Potenciální faktory ovlivňující zjištění deficitu .....	47
2.4	Domény kognitivního deficitu u schizofrenie .....	47
2.4.1	Rychlost zpracování informace .....	49
2.4.2	Pozornost/Vigilance .....	50
2.4.3	Pracovní paměť u schizofrenie .....	50
2.4.4	Verbální a vizuální učení .....	51
2.4.5	Exekutivní funkce u schizofrenie (usuzování a řešení problémů).....	54
2.4.6	Sociální kognice .....	55
2.5	Neuropsychologické baterie specifické pro schizofrenii .....	55
2.5.1	The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB).....	55
2.5.2	Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS).....	56
2.5.3	Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) .....	56
2.6	Funkční a sociální výsledné stavy kognitivního deficitu .....	56
2.7	Možnosti Intervence .....	57
2.7.1	Farmakologická intervence .....	57
	SHRNUTÍ .....	60
3.	KOGNITIVNÍ REMEDIACE U SCHIZOFRENIE .....	61
3.1	Vymezení pojmů .....	61
3.2	Neuroplasticita .....	63
3.3	Přístupy, strategie, modely .....	64
3.3.1	Programy k posílení kognice .....	65
3.3.1.1	Cognitive Remediation Therapy (CRT).....	66
3.3.1.2	Cognitive Enhancement Therapy (CET) .....	66
3.3.1.3	Integrated Psychological Therapy for Schizophrenia (IPT) .....	67
3.3.2	Počítačové programy .....	67
3.3.2.1	The Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remedation (NEAR) .....	68
3.3.3	Metakognice .....	69
3.4	Měření efektivity .....	69
3.4.1	Základní otázky efektivity .....	70
3.4.1.1	Jak dlouho efekt kognitivní rehabilitace přetrvává? .....	70
3.4.1.2	Jaké jsou prediktory úspěšné kognitivní rehabilitace?.....	70

3.4.1.3	Koho, které pacienty a kdy, v jaké fázi onemocnění zařadit? .....	71
3.4.1.4	Jaká je finanční návratnost? .....	72
3.4.1.5	Jaký je efekt generalizace?.....	72
3.4.2	Biologická rovina efektivity .....	73
3.4.3	Psychologická rovina efektivity .....	75
3.4.3.1	Rychlost zpracování.....	76
3.4.3.2	Pozornost.....	76
3.4.3.3	Pracovní paměť .....	76
3.4.3.4	Verbální a vizuální učení .....	77
3.4.3.5	Exekutivní funkce .....	78
3.4.3.6	Sociální kognice.....	79
3.4.5	Subjektivní hodnocení efektivity.....	79
3.5	Další možnosti nefarmakologické ovlivnění kognitivního deficitu .....	79
3.5.1	Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation – rTMS).....	80
3.5.2	EEG biofeedback .....	80
	SHRNUTÍ.....	81
II	EMPIRICKÁ ČÁST .....	82
	ÚVOD.....	83
1	Cíl práce .....	84
2	Stanovené výzkumné hypotézy.....	85
3	Metodika .....	86
3.1	Studijní soubor .....	86
3.2	Protokol studie.....	86
3.3	Intervence - Počítačová rehabilitace .....	87
PSS Cog Rehab .....	88	
Foundations I a II (Pozornost) .....	89	
Memory I a II (Paměť I a II).....	90	
Problem Solving I a II (Řešení problémů I a II) .....	90	
3.4	Sběr dat.....	90
3.4.1	Testová baterie.....	91
3.4.1.1	Ravenovy progresivní matrice .....	92
3.4.1.2	Paměťový test učení (Auditory Verbal Learning Test - AVLT) .....	93



3.4.1.3	Rey-Osterriethova komplexní figura a Taylorova figura (Complex figure Rey-Osterrieth and Taylor figure; CFT-RO a CFT-T) .....	93
3.4.1.4	Opakování čísel.....	94
3.4.1.5	Prostorový rozsah.....	94
3.4.1.6	Test Cesty (Trail Making Test – TMT A,B).....	95
3.4.1.7	Test setrvalé pozornosti (Continuous Performance Test - CPT) .....	95
3.4.1.8	Test třídění karet (Wisconsin Card Sorting Test - WCST).....	96
3.4.2	Frankfurtská škála obtíží a psychiatrické posuzovací stupnice .....	97
3.4.2.1	Frankfurtská škála obtíží (FBF - Frankfurter Beschwerde-Fragebogen).....	97
3.4.2.2	Psychiatrické posuzovací stupnice.....	97
	Positive and Negative Syndrome Scale (Škála pozitivní a negativní symptomatologie - PANSS) .....	98
	Clinical Global Impression Scale (Škála klinického hodnocení - CGI) .....	98
3.5	Časový harmonogram studie.....	98
	Zahájení studie:.....	98
	Intervence - Remediac: .....	98
	Ukončení:.....	98
4	Sledované proměnné a statistické zpracování dat.....	99
5	Výsledky .....	100
5.1	Popis souboru .....	100
5.2	Výzkumné hypotézy.....	105
6	DISKUZE .....	111
6.1	Interpretace výsledků podle sledovaných proměnných .....	111
6.2	Rozbor souboru probandů .....	116
	SHRNUTÍ .....	118
	ZÁVĚR .....	120
	LITERATURA .....	121
	PŘÍLOHY .....	137
	Seznam příloh .....	137
	Tab. 1: základní diagnostická vodítka ke stanovení diagnózy schizofrenie podle MKN 10 a DSM-IV.....	138
	Tab. 2: základní klinické diagnostické příznaky schizofrenie a současný stav nozologie (úpraveno podle Tandon a May, 2008; Tandon et al., 2008c) .....	140
	Tab. 3: Klíčové úvahy DSM-V a MKN-11 (Tandon a May, 2008) .....	141

Tab. 4: Obecné neuropsychologické principy kognitivních intervencí .....	142
Tab.5 : Psychické funkce na různých úrovních zpracování informací (upraveno podle Diamant a Haakart, in: Diamant J.; Vašina L., 1998).....	143
Tab. č. 6: Efektivita kognitivní remediace pomocí počítačového tréninku .....	144
Příloha č.1 .....	146
Vstupní kritéria: .....	146
Vylučovací kritéria: .....	146
Příloha č.2: Ukázky programu PSS CogRehab.....	147
Příloha č.3: Domény subjektivní hodnocení kognice - FBF.....	149
Příloha č.4: Ukázky nového programu online .....	152
Ukázky her .....	153

## SEZNAM ZKRATEK

AU	Ztráta automatizmů
AN	Anhedonie
APA	American Psychological Association (Americká psychologická asociace)
ADM	Number of trials administered (počet administrovaných pokusů)
AMPA	Alfa-amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazolepropionové receptory
AVLT	Auditory Verbal Learning Test (paměťový test učení)
BACS	Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (Hodnocení kognice u schizofrenie)
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor (Mozkový růstový faktor)
CAT	Categories completed (dokončené kategorie)
CGI	Clinical Global Impressions (škála klinického hodnocení)
CLR	Conceptual level response (konceptční úroveň odpovědi)
CNS	Centrum neuropsychiatrických studií
COMT	Katechol-O-methyltransferáza
CPT	Continuous Performance Test (test setrvalé pozornosti)
CT	Computer Tomography (počítačová tomografie)
CET	Cognitive Enhancement Therapy for Schizophrenia (Kognitivní terapie pro schizofrenii)
CFT-RO	Complex figure Test - Rey-Osterrieth (Rey Osterriethova komplexní figura)
CFT-T	Complex figure Test - Taylor (Taylorova komplexní figura)
DIPPC	Dorsal inferior regions of prefrontal cortex (Dorsoinferiorní prefrontální kortex)
DLPFC	Dorsolateral regions of prefrontal cortex (Dorsolaterální prefrontální kortex)
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (Diagnostický a statistický manuál duševních poruch), 4. revize
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (Diagnostický a statistický manuál duševních poruch), 5. revize
DE	Myšlení
ECT	Elektrokonvulzivní terapie
EEG	Elektroencefalografické vyšetření
EKG	Elektrokardiogram
EPS	Extrapyramidové příznaky
ERR	Počet chyb
FBF	Frankfurtská škála obtíží
fMRI	Funkční magnetická rezonance
GED	Paměť
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HVLT	Hopkins Verbal Learning Test (Hopkinsův paměťový test učení)
ICF	International Classification of Functioning, Disability, and Health

ICD	International Classification of Diseases
ID	Invalidní důchod
IPT	Integrated Psychological Therapy for Schizophrenia
IQ	Intelligenční kvocient
ITAREPS	Information Technology Aided Relapse Prevention Program
KO	Ztráta kontroly
LL	Learning to learn
LSD	Dietylamid kyseliny lysergové
LORETA	Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography
MCCB	The MATRICS Consensus Cognitive Battery
MKN-10	Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů, 10. revize
MKN-11	Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů, 11. revize
MMN	Mismatch negativity
MMPI	The Minnesota Multiphasic Personality Inventory
MO	Motorika
MRI	Magnetická rezonance
MRS	Magnetická rezonanční spektroskopie
MSCEIT	Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test
MŠMT	Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy
NEAR	Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation
NIMH	National Institute of Mental Health (Národní ústav duševního zdraví)
NMDA	N-metyl D-aspartátové receptory
NIMH – MATRICS	Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale (Škála pozitivní a negativní symptomatologie)
PCP	Psychiatrické centrum Praha
PE	Perseverative errors
PET	Pozitronová emisní tomografie
PPI	Prepulsní inhibice
PREDUKA	Preventivně EDUKAční program proti relapsu psychózy
QEEG	Elektroencefalografické vyšetření
RBANS	Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status
REI	Přehlcení podněty
ROR	Rorschachův test
SD	Standard Deviation (Směrodatná odchylka)
SPECT	Jednofotonová emisní tomografie
SP	Řeč
TAT	Thematic Apperception Test
TMT	Trail Making Test (test cesty)
VIPPC	ventroinferiorní posterioparietální kortex
VLPFC	Ventrolaterální prefrontální kortex
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WAK	Poruchy vnímání
WAS	Senzorická iritace
WCST	Wisconsin Card Sorting Test

WHO  
WMS  
WPA

World Health Organization  
Wechsler Memory Scale  
Western Psychological Association

## ÚVOD

Schizofrenie patří mezi nemoci s vysokou mírou pracovní neschopnosti a následného funkčního postižení (Jablensky, 2010). Podíl ošetřených pacientů se schizofrenií ze všech psychiatrických pacientů se v roce 2010 v České republice pohyboval okolo 8% v ambulantní péči a léčba pro diagnózu schizofrenie, schizotypální poruchy a poruch s bludy (skupina psychotických poruch, dg. F20–F29) je každoročně jedním z nejčastějších důvodů, pro který jsou pacienti hospitalizováni v psychiatrických zařízeních. V roce 2010 tato skupina tvořila jednu pětinu z celkového počtu všech hospitalizací. Průměrná ošetrovací doba na psychiatrických odděleních nemocnic a v psychiatrických léčebnách dosáhla 152 dnů. Z psychiatrických diagnóz trvalou ambulantní péči po propuštění nejčastěji potřebovali pacienti, kteří byli léčeni pro schizofrenii, poruchy schizotypální a poruchy s bludy, které tvořily více než 65% z celkového počtu hospitalizací. V roce 2010 byla skupina psychotických poruch jedním z nejčastějších důvodů přiznání invalidního důchodu 2. a 3. stupně (Zdravotnická statistika, 2010). Z toho vyplývá, že podobně jako každá jiná chronicky probíhající a invalidizující onemocnění mají onemocnění ze schizofrenního okruhu závažné negativní důsledky pro postižené jedince, jejich rodiny i celou společnost. Je tudíž důležité hledat způsoby jak tyto dopady co nejvíce zmírnit.

Jednou z nejdůležitějších patologických dimenzí schizofrenie je kognitivní deficit. Tento deficit má zásadní vliv na průběh a zejména na funkční výsledné stavy onemocnění jako je zařazení do komunity, řešení sociálních problémů a získávání psychosociálních dovedností (Green et al., 2000, Bowie et al., 2006). Kognitivní deficit lze detekovat již na počátku onemocnění, přičemž se zdá být nezávislým na vedlejších účincích medikace nebo na symptomatologii (Elvevag a Goldberg, 2000; Jablensky, 2010). Nalezená pozitivní korelace mezi negativními příznaky a kognitivním postižením svědčí o narušené schopnosti profitovat z kognice (O’Leary et al., 2000). Výsledky studií zobrazovacích metod potvrdily u pacientů s kognitivním deficitem snížený metabolismus ve frontálních korových oblastech, zejména v levém dorsolaterálním prefrontálním kortexu (Sharma a Harvey, 2000; Shenton et al., 2010). Genetické souvislosti naznačuje studie Egana et al. (2001), kteří našli u schizofrenních pacientů vztah mezi polymorfismem genu kódujícího aktivitu katechol-O-methyltransferázy (COMT) a výkonem v kognitivních testech.

Přítomnost, podoba a průběh deficitu u onemocnění jsou stále předmětem výzkumu. Zdá se, že deficit postihuje většinu nemocných a to v parciální nebo generalizované podobě. Postiženo se zdá být především 7 oblastí kognice, přičemž ve většině z nich nejde o vlastní ztrátu funkce, ale o deficitní způsob zpracování informací.

Možnosti ovlivnění kognitivního deficitu jsou rovněž intenzivně studovány. Při pokusech o farmakologické ovlivnění se největší naděje upínají k novým antipsychotikům druhé generace (tzv. atypická neuroleptika), jejichž pozitivní efekt na kognitivní postižení u schizofrenie byl opakovaně prokázán. Navzdory povzbudivým výsledkům některých studií však zůstává výsledný klinický efekt málo robustní. Další možnosti jak působit na kognitivní postižení je vlastní remediace kognitivních funkcí.

Kognitivní remediální terapie pro schizofrenii je definována jako intervence založená na behaviorálním tréninku, který je zaměřen na zlepšení poznávacích procesů s cílem trvanlivosti a generalizace

Klinicky významné zlepšení u většiny remediálních přístupů, včetně počítačových, prokázaly na úrovni psychometrické i poslední dvě velké metaanalýzy (McGurk et al., 2007; Wykes et al., 2011). Zlepšení byl prokázán u komplexních přístupů zahrnujících jak kognitivní remediaci, tak i psychiatrickou rehabilitaci (McGurk et al., 2007), a i u přístupů cílených jen na kognici (Wykes et al., 2011).

Neurofyziologické studie využívající fMRI opakovaně prokázaly funkční změny v oblasti frontokortikální (Wexler et al., 2000; Wykes et al., 2002; Wexler a Bell, 2005) a nověji i zvýšenou denzitu šedé hmoty po dvou letech remediace (Eack et al., 2010). V jiné oblasti neurobiologických výzkumů prokázala genetická studie sledující vliv polymorfismu katechol-O-metyltransferázy (enzymu regulujícího aktivitu dopaminu) signifikantní vztah mezi přítomností Met alely a lepší odpovědí na kognitivní remediaci a to především ve flexibilitě a pracovní paměti (Bosia et al., 2007). V současnosti se objevila i první pilotní multicentrická studie, jejímž cílem bylo zkoumat možnosti augmentace prokognitivní farmakoterapie kognitivní remediací a zároveň explorovat možnosti takovýchto studií v centrech bez jakýchkoliv zkušeností s remediací (Keefe et al., 2010). Pro možnost využít počítače jako pomocného remediálního nástroje u pacientů se schizofrenií byly ve své době velmi povzbudivé výsledky studie Burda et al. (1994), které prokázaly zlepšení výkonu v kognitivních funkcích u chronických pacientů se schizofrenií a schizoafektivní poruchou v průběhu osmitýdenního nácviku pomocí

počítačů. Nemocní byli schopni dobře pracovat s počítači bez ohledu na závažnost psychopatologie, dokončit úlohy a prokázali rovněž velký stupeň motivace.

Cílem naší práce bylo ověřit možnosti nefarmakologické intervence u schizofrenie na vzorku pacientů z české populace. Ověřovali jsme prokognitivní efekt cílené remediace postavené na počítačové intervenci, která však nebyla pouhým drilem, ale zahrnovala didaktický přístup založený na učení se nové nebo staronové strategie a na metakognitivních cvičeních. Teoretickým rámcem k takovému přístupu byla teorie zpracování informací.

Práce je rozdělená na dvě části, teoretickou a empirickou. Teoretická část se snaží přiblížit problematiku kognitivního deficitu a jeho remediace u onemocnění ze schizofrenního okruhu. Empirická část prezentuje výsledky sledování skupiny pacientů se schizofrenním onemocněním, kteří se zúčastnili programu kognitivní remediace pomocí počítače. Tuto skupinu jsme porovnali se skupinou pacientů ze stejného diagnostického okruhu kteří nebyli zařazeni do žádného strukturovaného programu zaměřeného na zlepšení kognice. Pacienti v obou skupinách byli, pokud jde o symptomatologii, stabilizovaní. Kromě teoretické a empirické části práce obsahuje i přílohy a seznam literatury.

Práce byla součástí autorčina podprojektu „Tvorba neurokognitivního registru a algoritmu včasné nefarmakologické terapeutické intervence u neuropsychiatrických onemocnění“ v rámci projektu MŠMT 1M0517 „Centrum neuropsychiatrických studií (CNS)“ Ve studii jsme srovnávali krátkodobé výsledky a klinickou změnu stavu po kognitivní remediaci při laboratorním postupu (trénink kognitivních funkcí pomocí počítačů) u pacientů se schizofrenním onemocněním.



## **I    TEORETICKÁ ČÁST**

# 1 SCHIZOFRENIE

Schizofrenie (z řeckého σχίζειν “roztěp“ ἀρήν „mysl“) je vážné duševní onemocnění patřící do okruhu psychotických onemocnění. Závažnost onemocnění spočívá především v narušení schopnosti nemocného myslet a jednat v souladu s reálnými okolnostmi. Průběh onemocnění bývá chronický, s význačným funkčním postižením, sníženou kvalitou života a vysokou mírou pracovní neschopnosti až trvalé invalidity. Schizofrenie je celoživotní onemocnění a z hlediska léčby se mluví o možnostech léčby nikoli o vyléčení. Negativní důsledky onemocnění mají dopad nejen na nemocné, ale i na jejich rodiny a celou společnost. Vzhledem k přítomnosti souvisejících deficitů a celoživotnímu průběhu, patří toto onemocnění mezi nejčastější onemocnění způsobující trvalou invaliditu a to v celosvětovém měřítku (World Health Organization, 2008).

Finanční náklady vznikající v důsledku schizofrenie jsou značné. Poslední dostupná data z USA odhadují náklady na onemocnění v roce 2002 na 62,7 miliard dolarů, přičemž přímé zdravotní náklady představovaly 22,7 mld (Wu et al., 2005). Finanční břímě schizofrenie v Evropě se v různých zemích liší. Podle posledního reprezentativního průzkumu onemocnění mozku a jejich dopadu v evropských zemích trpí psychotickým onemocněním v Evropě 1,2% obyvatel, což představuje celkem 5 miliónů nemocných (Wittchen et al., 2011). Náklady na jednoho pacienta činí 18796 Euro, celkové břemeno onemocnění v Evropě je téměř 94 miliard Euro (Olesen et al., 2012).

Pojem schizofrenie zavedl do odborné literatury profesor Eugen Bleuler (1857-1939) v monografii z roku 1911 „Dementia Praecox oder die Gruppe der Schizophrenien“ (Bleuler, 1911; in Libiger, 2002). Popisy stavů zřetelně připomínající schizofrenii nalezneme v literatuře již od antických dob (Jeste et al., 1985), ale teprve francouzský lékař Philippe Pinel (1745-1826) jasně oddělil deteriorující psychologickou „demenci“ od ostatních alterací psychického stavu, jakými byly idiocie, mánie a melancholie. Koncem 19. století Emil Kraepelin (1856-1926) použil termín Benedicta Augustina Morela (1809-1873) „dementia praecox“ („Demence Précoce“ - předčasná demence - stav náhlého znehybnění všech duševních schopností) pro psychotické onemocnění charakterizované časným počátkem a dlouhotrvajícím deteriorujícím průběhem s halucinacemi a bludy. Tímto Kraepelin oddělil „afektivní psychózy“ od „předčasné

demence“. Společným rysem všech autorů bylo pojetí při kterém jde o nevyléčitelné organické onemocnění progredující do obrazu demence a začínající v mladém věku.

Příznaková kritéria pro „dementia praecox“ podle Kraepelina brala v potaz, že se jedná o jediné onemocnění, který vždy vede k duševnímu oslabení. Kraepelin navrhnul pro diagnózu tohoto onemocnění symptomy typu poruchy pozornosti a chápání, halucinace, zvláště sluchové (hlasy), ozvučené myšlenky, prožitky ovlivňování myšlení, narušená plynulost myšlení, zejména ztráta asociací, zhoršení kognitivních funkcí a úsudku, oploštění emotivity, projevy chorobného chování, redukce aktivity, automatická poslušnost, echolálie (opakování slyšeného), echopraxie (opakování sledovaných pohybů), předvádění se (sehrávání rolí), katatonní zuřivost, stereotypie, negativismus, autismus, poruchy vyjadřování. Na rozdíl od Kraepelina Bleuler hovoří o několika nemocech („skupina schizofrenií“), čili pojímá schizofrenii jako skupinu onemocnění, které charakterizuje schizma (rozštěp) mezi myšlením, emocemi a projevy chování, který nemusí nutně vest k úpadku (demenci). Při diagnostice schizofrenie Bleuler akcentoval jako primární příznaky „čtyři A“: rozvolněné asociace, afektivní poruchy, autismus a ambivalence. Sekundární symptomy byly bludy a halucinace. Ve snaze o přesnější specifikaci symptomů schizofrenie pro přesnější diagnózu navrhl profesor Kurt Schneider (1887-1967) hierarchii symptomů prvního a druhého řádu. Příznaky prvního řádu nejsou podle Schneidera pro diagnostiku schizofrenie nezbytné, ale pokud se vyskytují, činí diagnózu jistou. Kritéria podle Schneidera dopomohly sjednotit diagnostická kritéria pro schizofrenii. Mezi příznaky 1. řádu patří ozvučování myšlenek, slyšení hlasů ve formě konverzace nebo diskuse, slyšení hlasů, které doprovázejí vlastní prožívání poznámkami, tělesné prožitky ovlivňování, odnímání myšlenek a další ovlivňování myšlenek – vysílání myšlenek, bludné vnímání, všechny další prožitky, že někým jiným jsou ovlivňovány vůle, emoce, impulsy. Příznaky 2.řádu jsou ostatní smyslové klamy, bludné nápady, bezradnost, popletenost, depresivní a euforické rozlady, prožitky citového ochuzení a jiné

## 1.1 Diagnóza

Většina novějších pokusů o klasifikaci schizofrenie se opírá o symptomatologickou dimenzi, na základě převažujících symptomů jako jsou pozitivní (bludy, halucinace, rozvolněné asociace, poruchy chování) nebo negativní (oploštění emotivity a afektu, citové a sociální stažení, ochuzení řeči, zárazy myšlení, abulie, anhedonie, poruchy abstraktního myšlení) (Crow, 1985; Andreasen, 1999). Primární negativní příznaky

přetrvávající v čase jsou někdy označovány jako tzv. deficitní symptomy. U pacientů s deficitním syndromem tvoří jádro jejich onemocnění negativní příznaky, sdílejí některé společné charakteristiky, odlišují se již premorbidně a mají horší prognózu (Mohr, 1998). Jednotlivé subtypy schizofrenie jsou charakterizovány souborem dominujících příznaků. Ke kategoriím pozitivních a negativních příznaků se dnes přidávají další kategorie jako jsou dezorganizované příznaky, afektivní příznaky a kognitivní deficit.

Současné psychopatologické pojetí schizofrenního onemocnění navazuje na Kraepelina, Bleulera a Schneidera. Nejpoužívanější diagnostická kritéria schizofrenie uvedená ve dvou celosvětově používaných klasifikačních systémech: desáté revizi Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10, PCP, 2000) dle Světové zdravotnické organizace a ve čtvrtém vydání Diagnostického a statistického manuálu Americké psychiatrické asociace (DSM-IV; Smolík, 2002) si jsou velmi podobná. Oba systémy jsou založené na fenomenologickém přístupu. Nicméně MKN-10 klade větší důraz na Schneiderovské příznaky prvního řádu. Důležitý rozdíl mezi oběma klasifikacemi je podmínka v DSM-IV vyžadující přítomnost jakýchkoliv symptomů po dobu nejméně 6 měsíců (včetně prodromální fáze a reziduálního období), zatímco MKN-10 má kritérium délky trvání symptomů nejméně jeden měsíc. Další rozdíl se týká DSM-IV kritéria B, která předpokládá přítomnost sociální nebo pracovní dysfunkce jako součásti diagnózy schizofrenie (viz tab. 1 v příloze). Nejdůležitějším rozdílem v klasifikaci subtypů schizofrenie je skutečnost, že popis hebefrenní schizofrenie v MKN-10 odpovídá dezorganizovanému typu DSM-IV, navíc v DSM-IV chybí kategorie simplexní schizofrenie a postschizofrenní deprese (viz tab. 1). Aktuálně procházejí oba klasifikační systémy revizí (DSM-V, MKN-11). Cílem těchto revizí je změnit koncepci onemocnění na základě nejnovějších poznatků. Dosud je konsensus v tom, že schizofrenie nepředstavuje jediné onemocnění s jednotnou etiologií nebo patofyziologickým procesem, konsensus je i v základních klinických příznacích a nozologickém pojetí (viz tab. 2 v příloze) (Tandon a May, 2008; Tandon et al., 2008c). Klíčové úvahy ohledně DSM-V a MKN-11 jsou shrnuté v tab. 3 v příloze (Tandon a May, 2008)

SCHIZOFRENIE	
MKN-10 (F20)	DSM-IV (295)
F20.0 Paranoidní sch.	295.30 Paranoidní typ
F20.1 Hebefrenní sch.	295.10 Dezorganizovaný typ
F20.2 Katatonní sch.	295.20 Katatonní typ
F20.3 Nediferencovaná sch.	295.90 Nediferencovaný typ

F20.4 Postschizofrenní deprese	
F20.5 Reziduální sch.	295.60 Reziduální typ
F20.6 Simplexní sch.	
F20.8 Jiná sch.	
F20.9 Schizofrenie nespecifikovaná	

Tab. 1: Základní subtypy schizofrenie podle MKN-10 a DSM-IV (WHO, 1992; APA, 1994)

### 1.1.1 Diferenciální diagnóza

Před definitivním stanovením diagnózy schizofrenie je nutné vyloučit ostatní psychotické stavy, zejména toxické a organické etiologie. Ty lze poměrně jednoznačně diagnostikovat pomocí detailní anamnézy, psychologických testů, laboratorních testů a důkladného somatického vyšetření, včetně vyšetření zobrazovacími metodami. Diagnóza schizofrenie je obvykle vyloučena pokud je prokázáno primární mozkové onemocnění anebo pokud příznaky vznikají v důsledku jiného somatického onemocnění anebo užívání psychoaktivních látek. Klinické psychiatrické a klinické psychologické vyšetření nám pomůžou odlišit schizofrenii od ostatních psychóz jako jsou akutní psychotické poruchy (délka trvání symptomů, jejich proměnlivost), depresivní a manická/bipolární porucha s psychotickými symptomy, schizoafektivní porucha (signifikantní přítomnost afektivních symptomů), porucha s bludy (přítomnost izolovaného bludu nebo systému bludů), schizotypní porucha (trvalý průběh, symptomy nesplňují kritéria pro schizofrenii).

### 1.1.2 Pomocná vyšetření

Klinická diagnóza schizofrenie se opírá především o psychiatrické vyšetření na základě anamnézy a posouzení duševního stavu podle výše uvedených kritérií. Pomocná vyšetření slouží zejména k diferenciální diagnostice.

Laboratorní vyšetření v diagnostice schizofrenie a ostatních psychóz mají spíše diferenciálně diagnostický význam, například k vyloučení toxické etiologie, syfilis, HIV infekce nebo Lymeské boreliózy. Dalším přínosem laboratorních vyšetření je jejich využití při terapii, například k detekci agranulocytózu při léčbě clozapinem, ke sledování markerů neuroleptického maligního syndromu, anebo ke zjištění příčin farmakorezistence.

Neurofyziologické a neurochemické metody a nálezy u nich popisované bývají opět nespecifické pro schizofrenii, nicméně mají kromě diferenciálně diagnostického

významu (vyloučení organické etiologie obtíží) významný přínos k pochopení etiopatogeneze onemocnění. Základní nálezy v mozcích nemocných schizofrenií získané těmito metodami (CT, MRI, PET, SPECT) jsou proto uvedeny v oddíle o etiopatogenezi. Zde se zmíníme pouze o elektroencefalografickém vyšetření (EEG). Význam EEG v psychiatrii rapidně roste výsledkem použití nových metod kvantitativního EEG (QEEG) a to především pro zkvalitnění diagnostiky nebo zpřesnění predikce léčby. Tyto techniky mají výbornou časovou rozlišovací schopnost, jsou neinvazivní a ekonomicky jsou relativně nenákladné. Nejčastější se využívají techniky EEG koherence (míra synchronizace dvou signálů), EEG kordance (měření absolutní a relativní hodnoty v určitém vztahu) a metoda Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography – LORETA (funkční metoda k měření distribuce neuronální aktivity). Nemocní se schizofrenií mají vyšší výskyt nespecifické EEG abnormality než jiní psychiatrickí pacienti a v QEEG prokazují specifické nálezy v souvislosti s povahou symptomatologie (Brunovský, 2004). Běžně se u nemocných popisuje polékové ovlivnění záznamu. Větší význam ve výzkumu, především v oblastech kognitivních funkcí, mají evokované potenciály, například snížení amplitudy vlny P300, která se pokládá za jeden z markerů onemocnění. Měření vlny P300 se pokládá i za nadějný marker pro klinickou diagnózu (Galderisi et al., 2009). Pozornost se u nemocných se schizofrenií zaměřuje i na kognitivní komponenty evokovaných potenciálů jako je takzvaná „mismatch negativity (MMN)“, které předcházejí vlně P300 a popisují časnější stadia zpracování informací. Cílem studií těchto komponent je nalézt základní porucha zpracování informací podílející se na kognitivní dysfunkci u schizofrenie (Urban et al., 2005).

Z dalších vyšetření se uvádí narušení plynulých sledovacích očních pohybů u nemocných schizofrenií a jejich příbuzných. Rovněž bývá popisována abnormalita v testu prepulzní inhibice při měření kožního odporu. U zdravých lidí dochází ke snížené úlekové reakci na spouštěcí podnět, pokud mu krátce předtím předchází jiný slabší podnět. U nemocných je toto oslabení po předcházejícím podnětu méně vyjádřeno.

V komplexní diagnostice schizofrenie, při diferenciálně diagnostické rozvaze, predikci a sledování mají své významné místo psychodiagnostické klinické a testové metody. K nejstarším psychodiagnostickým metodám patří slovní asociační experiment. S touto metodikou začal experimentovat Galton, ale propracovaná byla Wundtem. Rozšíření metody o psychopatologii přišla až s Kraepelinovou školou. O praktické využití metody se zasloužil C. G. Jung, který ji použil ke zjišťování poruch asociací a poruch v reprodukci asociací a k rozlišení v dnešní terminologii úzkostných poruch,

psychotických poruch schizofrenního typu a bipolární psychózy (Svoboda, 1999). Hermann Rorschach svou metodou Rorschachův test přinesl nástroj, který pomocí vyvolaných pareidolií analyzuje způsob percepce a jejího zpracování. Souhrn znaků s výraznou odchylkou od normálních percepčních uchopení a zpracování se stal vodítkem pro diagnostické úvahy u psychóz. Rovněž existují klinické návody k interpretaci znaků psychóz při vyšetření testem Wechslerovy škály inteligence (Říčan, Šebek, 1983). Ačkoli neexistuje jednotná baterie psychologických testů, při komplexním vstupním vyšetření se klinický psycholog drží psychodiagnostických zásad pro jejich použití. K seriózním a nosným závěrům musejí zvolené testy splnit základní podmínky pro vlastnosti testů (objektivita, standardizace, reliabilita, validita). Kromě základních anamnestických údajů, pozorování, rozhovoru a analýzy spontánních produktů klinický psycholog využívá psychometrické testy v podobě výkonových testů, dotazníků a projektivních metod. U cílených vyšetření se metody volí podle diagnostické otázky. Velice často se ke komplexnímu vstupnímu psychologickému vyšetření, které má za cíl zjistit současný psychický stav, váže také diferenciálně diagnostická úvaha. V tomto případě se vyšetření zaměří na jevy, které mají přímý odkaz na projevy onemocnění, jako jsou například neobvyklé asociace, které jsou odrazem poruch vnímání a myšlení, horší schopnosti introspekce jako projevy ochuzení, a celkovou schopnost čerpat z intelektu, především v premorbidním období. V souvislosti se zvýšeným zájmem o kognitivní postižení u schizofrenie získávají na významu neuropsychologické testy. Sledují vztah mezi dysfunkcí mozku a chováním, mohou kvantifikovat míru kognitivního deficitu u schizofrenie a pomoci v odhadu prognózy sociální reintegrace. K odpovědi na diagnostickou otázkou je samozřejmou podmínkou vyšetření pacienta ve stabilizovaném stavu. K prognostickým účelům je pak doporučeno opakovat vyšetření v časovém odstupu minimálně 6 měsíců od ataky. K opakovaným vyšetřením se doporučuje, pokud je možno, použít alternativní metody. Psychologická vyšetření se ve všech těchto případech provádí individuálně.

## 1.2 Epidemiologie

Výsledky epidemiologických studií vcelku konzistentně udávají celoživotní prevalenci onemocnění mezi 1-1.5%. To znamená, že přibližně jeden člověk ze sta splňuje diagnostická kritéria pro schizofrenii (Kaplan et al., 1994; Perälä et al., 2007). K vyššímu počtu případů v některých endemických oblastech (Istrijský poloostrov, některé oblasti Skandinávie) dochází nejčastěji v důsledku geneticky relativně uzavřených

komunit. Onemocnění postihuje častěji ženy, ale u mužů začíná o několik let dříve (Libiger, 2002). U mužů nastupuje schizofrenie typicky mezi 15. a 25. rokem věku, zatímco u žen tomu je mezi 25. a 35. rokem. Vzácnější jsou schizofrenie s počátkem v dětském věku a schizofrenie s pozdním začátkem, literatura uvádí i schizofrenie před 10. rokem věku. Do kategorie schizofrenie s pozdním začátkem nyní spadá i řada pacientů, jejichž diagnóza bývala dříve označována jako parafrenie.

### **1.3 Etiopatogeneze**

Navzdory pokrokům v oblasti genetiky, biochemie, neurofyzologie i neurochemie zůstává etiologie schizofrenie neznámou. Byla popsána celá řada abnormit, které slouží k podpoře jednotlivých hypotéz a posouvají hranice našeho poznání a porozumění. Žádná z těchto hypotéz však dosud nemůže sloužit jako univerzální etiopatogenetický model schizofrenie, aby mohla být uznána jako diagnostický marker. Byl prokázán i vliv životního prostředí a genetických faktorů v rozvoji této složité poruchy. Vyrůstat v městském prostředí, imigrace, konzumace konopí, mužské pohlaví a perinatální události (hypoxie, infekční onemocnění v prenatalním období, stres a podvýživa) jsou spojené s rizikem vzniku schizofrenie.

#### **1.3.1 Biologické faktory**

##### **1.3.1.1 Genetika**

Zvýšený výskyt schizofrenie v rodinách, studie na dvojčata a výsledky adopčních studií naznačují silnou genetickou složku tohoto onemocnění. Z různých epidemiologických studií vyplývá, že zatímco prevalence onemocnění v běžné populaci je okolo 1%, riziko vzniku u dítěte jehož jeden rodič trpí schizofrenií je 12%, pokud jsou nemocní oba rodiče pak je riziko 40% a nejvyšší míra rizika (47%) je pro jednovaječné dvojče nemocného (Kaplan et al., 1994; Tsuang, 2000). Příbuzní nemocných se schizofrenií jsou ale také vystaveni vyššímu riziku onemocnění jinými psychiatrickými chorobami. Hereditární základ onemocnění prokázala celá řada studií dvojčat a adopčních studií. Meta-analýza studií u dvojčat odhaduje hereditu na 81% (Sullivan et al., 2003). Potvrdil se i vyšší výskyt onemocnění u adoptovaných dětí rodičů se schizofrenií oproti adoptovaným se zdravými biologickými rodiči.

Dosavadní pokusy identifikovat přímo geny a alely odpovědné za projevy onemocnění, ať už pomocí vazebných nebo asociačních studií, nejsou zcela úspěšné. Některé slibné nálezy se nedaří zreplicovat, jiné ukazují pouze na dílčí asociace. Mezi



nejvíce zkoumané patří polymorfismy genů pro dopaminové a serotoninové receptory, serotoninového transportního genu, genů proteinů HLA systému a zejména polymorfismy genů pro enzymy kontrolující syntézu a degradaci některých důležitých neurotransmiterů (catechol-O-metyltransferázy [COMT], tryptofan hydroxylázy, monoaminoxidázy). Prokázala se i signifikantní souvislosti mezi geny a neurokognitivním deficitem (COMT, reelin). V poslední době se studuje úlohu genu dysbindin jako jednoho z funkčních kandidátních genů pro schizofrenii. Význam má mimo jiné v potenciaci synaptické plasticity neuronů a v přenosu informací v oblastech dorsolaterálního prefrontálního kortexu a hipokampální formace (Verébová a Horáček, 2010). Zdá se, že genetický přenos dispozice ke vzniku schizofrenie je podmíněn polygenní dědičností. Exprese symptomů choroby je rovněž důsledkem vzájemné interakce mezi vnitřní dispozicí (genetická zátěž, vulnerabilita) a vnější zátěží (Tiwari et al., 2010).

### **1.3.1.2 Morfologické abnormality**

Historicky Kraepelin chápal onemocnění „dementia praecox“ jako výsledek poškození mozkové kůry, především ve frontálním a temporálním laloku. Nespecifické patologické nálezy v mozcích pacientů se schizofrenií prokázaly již pitevní nálezy, ale jen v posledních letech byly tyto nálezy potvrzeny i různými zobrazovacími metodami, od pneumoencefalografie až po magnetickou rezonanci. Typicky se uvádí rozšíření postranních mozkových komor, rozšíření mozkových rýh a korová atrofie (Shenton et al., 2010). Tyto abnormality se vyskytují u přibližně 50% nemocných (replikovatelnost výsledků různých studií je 80%), obvykle jsou spojovány s převahou negativní symptomatiky a horší terapeutickou odpovědí. Mezi anatomické struktury na které se při výzkumu schizofrenie soustřeďuje největší pozornost, patří mozková kůra (frontální, prefrontální, temporální), limbický systém (hipokampus, parahipokampální gyrus), thalamus, bazální ganglia, corpus callosum a mozeček. Popisované nálezy korové atrofie a histopatologické abnormality v cytoarchitektonice se uvádějí jako důkaz pro hypotézu schizofrenie jako poruchy „prořezávání“ (pruning) nervových synapsí. Důležité je především propojení kortiko-thalamo-cerebrálních okruhů, které zodpovídají za synchronizaci pohybů a koordinaci motoricko-myšlenkových sekvencí. Při narušení okruhu dochází k tzv. kognitivní dysmetrii.

Aplikace zobrazovacích metod u pacientů se schizofrenií se datuje od roku 1976, s prvním vyšetřením pomocí počítačové tomografie (CT) a pozdějším vyšetřením

pomocí magnetické rezonance (MRI). Během let strukturální vyšetření CT a MRI potvrdily u části nemocných výše popsané morfologické abnormality: rozšíření postranních komor a třetí komory mozkové, snížení objemu temporálního laloku, gyrus temporalis superior, hipokampu, amygdaly a gyrus parahippocampalis. Odchyly jsou popisovány i v objemu frontálního kortexu a subkortikálních struktur (thalamus, corpus callosum, bazální ganglia) (Shenton et al., 2010). Magnetická rezonanční spektroskopie (MRS) zkoumá biochemické abnormality. U schizofrenie se s její pomocí prokázalo snížení tvorby a zvýšené odbourávání fosfolipidových membrán ve frontálních lalocích a snížení koncentrace N-acetylaspartátu v temporálních oblastech, zejména hipokampu. N-acetylaspartát se považuje za marker neuronální aktivity. Pozitronová emisní tomografie (PET) a jednofotonová emisní tomografie (SPECT) patří mezi funkční zobrazovací metody, sledující zejména metabolismus a regionální perfuzi; slouží také ke zobrazení receptorových systémů. U schizofrenie je popisováno snížení gradientu předozadního, kortiko-subkortikálního a levo-pravého. Prokázáno je aktivační snížení metabolismu ve frontálním kortexu a v 50% případů i klidová hypofrontalita. Frontální abnormality souvisejí s negativními symptomy, temporální s halucinacemi a bludy. Receptorové studie potvrdily zvýšenou denzitu dopaminových D2 receptorů. Funkční magnetická rezonance (fMRI) je další metodou, která nám pomáhá sledovat funkční změny u schizofrenie detekcí změn prokrvení při aktivaci konkrétními podněty, například při vyšetření kognitivních funkcí.

Výsledky neuropsychologických testů svědčící pro kognitivní deficit u schizofrenie lze korelovat ke specifickým regionům mozku, jejichž dysfunkci pak lze potvrdit funkčními vyšetřeními (fMRI, PET, SPECT). Na kognitivním deficitu u schizofrenie se podílí především změny v dorsolaterálním prefrontálním kortexu, limbickém systému, hipokampu, parahipokampálním gyru, gyrus cinguli, thalamu a bazálních gangliích. Poprvé zde dochází k propojení dvou dříve neslučitelných pohledů na etiopatogenezi, psychologického a biologického.

### **1.3.1.3 Biochemické abnormality**

Mezi nejvíce studované látky u schizofrenie patří bezesporu neurotransmitery, přenašeče signálu mezi neurony na synapsích a také jejich vazebná místa, receptory. Pozornost je zaměřena především na vliv monoaminů na změny v chování (Carlsson et al., 1999).

**Dopamin** je spojený s jednou z nejstarších hypotéz vzniku schizofrenie, dopaminovou teorií. Tato hypotéza byla založena na průkazu mechanismu účinku klasických antipsychotik, kterým je blokáda dopaminových, zejména postsynaptických D2 receptorů. Tuto teorii podporovaly i psychózy indukované dopaminovými agonisty nebo inhibitory jeho reuptakeu jako jsou amfetamin nebo kokain. Od původních představ o nadbytku dopaminu na synapsích či zvýšeném dopaminergním přenosu se pozornost soustředila na denzitu postsynaptických D2 receptorů. Dopamin je rovněž významným neuromodulátorem regulujícím reakci neuronů na podněty z okolí. Zjednodušeně se hovoří o modelu poměru mezi signálem a šumem: zvýšený dopaminergní přenos tento poměr zvyšuje, při depleci dopaminu dochází k jeho snížení (Horáček et al., 2002).

**Serotonin** byl dáván do souvislosti s etiopatogenezou schizofrenie již v 50. letech 20. století, na základě podobnosti schizofrenní psychózy a psychózy vyvolané halucinogeny jako je dietylamid kyseliny lysergové (LSD), což je silný serotoninový agonista. Nedávno byl zájem o úlohu serotoninu při vzniku a rozvoji schizofrenie oživen nástupem antipsychotik druhé generace s významnou afinitou k serotoninovým receptorům a vysokým poměrem blokády mezi serotoninovými 5HT2 a dopaminovými D2 receptory. Komplexnost vzájemných vztahů mezi jednotlivými neurotransmiterovými systémy ilustruje skutečnost, že serotonin má inhibiční účinky na dopaminergní a glutamátové receptory.

**Glutamát**, excitační neurotransmitter, je rovněž v posledních letech v centru pozornosti výzkumu schizofrenie. Studie vycházejí především z modelu fencyklidinové psychózy. Fencyklidin a další látky, např. ketamin, jsou kompetitivní antagonisté N-metyl D-aspartátových (NMDA) glutamátových receptorů a jejich podávání vede k psychóze podobné schizofrenii. Glutamát je významným neuromodulátorem přenosu signálu v kůře a podkorových jádrech, studována je jeho vzájemná souhra s dopaminergním přenosem a systémem kyseliny gama-aminomáselné.

**Noradrenalin** a zejména jeho metabolit 3-metoxy 4-hydroxyfenylglykol a metabolizující enzym monoaminoxidáza byly u schizofrenie intenzivně studovány. Někteří autoři udávali sníženou aktivitu noradrenergických neuronů v locus coeruleus po dlouhodobém podávání antipsychotik, zkoumá se vztah k dopaminergnímu systému. Obdobně je studována kyselina gama aminomáselná, inhibiční neurotransmitter s

významnou interakcí s glutamátovým systémem. Úloha těchto neurotransmiterů v etiopatogenezi je však zatím nejasná.

O vzájemné interakce jednotlivých neurotransmitterových systémů s klíčovou roli thalamu jako filtru korové stimulace se opírá Carlssonův model schizofrenie (Carlsson, 1995). Tento model vychází z představy, že kůra je neustále bombardovaná podněty z vnějšího světa, kterých je nekonečné mnoho, a pokud by nebyly filtrovány či tříděny, vytvářely by šum. Jedním z míst, kde dochází k tomu „propouštění“ a filtraci podnětů je thalamus. Proces „propouštění“ je řízen ze striata.

### ***Další biochemické nálezy***

Z ostatních látek se zájem soustřeďuje především na úlohu neuropeptidů (endorfiny, cholecystokinin, neurotensin, endokanabinoidy). Navzdory popsáním abnormitám těchto látek v mozcích nemocných zůstává jejich úloha v etiopatogenezi neznámá. U schizofrenie byl také prokázán nedostatek esenciálních nenasycených mastných kyselin a následně deficit membránových fosfolipidů a zvýšená aktivita fosfolipázy v erythrocytech.

#### **1.3.4.1 Ostatní biologické nálezy**

Řada studií našla souvislost mezi rozvojem schizofrenie a perinatálními komplikacemi nebo expozicí prenatálním inzultům. Přesvědčivé jsou zejména epidemiologické studie, například během pandemie chřipky v 50. letech 20. století ve Skandinávii děti žen, které prodělaly infekci ve 2. trimestru gravidity, onemocněly častěji schizofrenií než kontrolní soubor (Mednick et al., 1994). Tyto a další pozorování vedly ke vzniku takzvané virové nebo infekční teorie schizofrenie.

V našem současném chápání však tyto nálezy podporují spíše neurovývojovou hypotézu vzniku schizofrenie (Weinberger, 1987; 1995). Tato hypotéza, oproti klasickému pojetí schizofrenie jako neurodegenerativního onemocnění (nemoc má počátek a vede progresivně k postupné deterioraci), předpokládá nespecifickou poruchu nervové soustavy již během časného vývoje (Lipská, Weinberger, 1993). Příčinou takové poruchy v prenatálním, perinatálním i časném postnatálním období může být právě virová infekce, ale i metabolické poruchy nebo malnutrice a další faktory. Vývojovou hypotézu podporují i nálezy kognitivního deficitu u schizofrenie.

### 1.3.2 Psychologické a sociální faktory

Význam většiny těchto faktorů pro porozumění etiologii a patogenezi schizofrenie se v poslední době dostává do pozadí, větší důraz je aktuálně kladen na faktory biologické. Nicméně nelze je zcela opominout, ať už hlediska průběhu a prognózy onemocnění, tak zejména z hlediska komplexního terapeutického přístupu. Pozornost se věnuje především poruchám komunikace v rodině, ačkoliv koncept tzv. schizofrenogenní matky (hyperprotektivní, emočně chladná) je dnes již zcela opuštěn. V rodinách nemocných schizofrenií bývá typicky popisována v komunikaci dvojná vazba, nejednoznačná komunikace, kdy se například liší obsah verbálního od nonverbálního sdělení anebo verbální projev v sobě skrývá více významů, bývá nejednoznačný. Zkoumána je i míra vyjádřených emocí (expressed emotions), jako je nadměrná kritičnost, hostilita, ale i vřelost, emoční zaujetí vůči nemocnému. V rodinách s vysoce vyjádřenými emocemi bývá vyšší počet relapsů onemocnění (Kaplan et al., 1994).

### 1.4 Průběh a výsledné stavy

Průběh onemocnění je velmi různorodý, od ojedinělé epizody přes po opakované ataky s různým stupněm funkčního postižení mezi jednotlivými relapsy až po progresivní, dlouhodobě nepříznivý chronický průběh (Libiger, 2002). Začátek může být akutní z plného zdraví, bez varovných signálů nebo pozvolný, plíživý. U mnohých jedinců s pozvolným rozvojem pozorujeme diskrétní změny již v premorbidním období, často mají podobu sníženého výkonu v neuropsychologických testech. Pak následuje prodromální období s nespecifickými nápadnějšími příznaky (povahové změny, změny zájmů, hloubavost, vztahovačnost, percepční distorze, atd.). Po různě dlouhé prodromální fázi dochází k plné manifestaci onemocnění v akutní epizodě, s plně vyjádřenou symptomatologií podle příslušného subtypu. Další průběh bývá variabilní: jediná epizoda s následnou údravou nebo přetrvávajícím postižením, opakované akutní epizody onemocnění s návratem na premorbidní úroveň mezi epizodami, se stálým postižením (defektem), s narůstajícím defektem mezi atakami. Prognosticky nejméně příznivá je varianta chronického průběhu (s akutními epizodami i bez nich), s postupně se prohlubujícím postižením. Závažné funkční postižení bývá pozorováno již po první epizodě onemocnění, s postupem času se u velké části pacientů s každou další epizodou postižení prohlubuje. Ukazuje se, že největší variabilita onemocnění je prvních 5-10 let po začátku, později už bývá průběh stabilnější.

Prediktory nepříznivého průběhu a výsledného stavu schizofrenie jsou anamnéza psychotického onemocnění mezi příbuznými prvního stupně (naopak anamnéza afektivní poruchy je prediktorem příznivého průběhu), pravděpodobně též porodní komplikace (vztah nebyl jednoznačně potvrzen), nedostatečná premorbidní sociální adaptace, kognitivní poruchy, neurovývojové odlišnosti a strukturální abnormality mozku jako jsou rozšířené mozkové komory, snížený objem hipokampu, mužské pohlaví, mladší věk při začátku onemocnění, plíživý rozvoj choroby, nízký socioekonomický status, užívání návykových látek a pravděpodobně též délka neléčeného onemocnění. Příznivý průběh je spojen s přítomností psychosociálního stresu a příslušností k etnické menšině (Murray, Van Os, 1998; Robinson et al., 1999; Kelly et al, 2001).

Jádrem reziduálních příznaků nejsou jenom negativní příznaky, ale rovněž poruchy kognitivních funkcí. Kognitivní deficit je v současnosti považován za důležitou patologickou dimenzí schizofrenie ovlivňující funkční výsledné stavy onemocnění. Vzhledem k zaměření práce problematice kognitivních funkcí a jejich deficitu u schizofrenie věnuji celou další kapitolu (kapitola 2).

## **1.5 Léčba**

Základem léčby schizofrenie zůstává terapie antipsychotiky. Nefarmakologická léčba profituje z farmakologické léčby a doplňuje komplexní přístup k nemoci. Zde se soustředím na některé obecné principy léčby schizofrenie s přihlédnutím ke komplexnímu přístupu.

### **1.5.1 Komplexní terapeutický přístup**

Podstatou onemocnění je biopsychosociální postižení a z tohoto hlediska se plánuje i léčba. Komplexní přístup k léčbě zahrnuje biologický přístup především v podobě psychofarmakologické léčby, mezi psychologické přístupy patří psychoterapie a v posledních letech kognitivní remediace a sociální přístupy, které zahrnují rehabilitační přístupy s cílem pomáhat klientovi při začlenění do společnosti. Při rozhodování o zahájení terapie často hraje důležitou roli čas. Ukazuje se, že oddalování léčby, dlouhodobě neléčené schizofrenní onemocnění, je spojeno s horší odpovědí na léčbu a závažnějším výsledným stavem (McGlashan a Johannessen, 1996). Dlouhodobě neléčená psychóza může mít pro nemocného navíc neblahé sociální důsledky ve smyslu odmítnutí anebo obtížné reintegrace zpět do vlastní komunity. Na druhém pólu rozhodování stojí autoři, kteří doporučují zahájit léčbu u rizikových jedinců ještě před

začátkem onemocnění (McGorry, 2001; Yung et al., 2006). Tento přístup, přestože je stále kontroverzní a skrývá v sobě i mnohé etické problémy, získává v poslední době velkou podporu.

Volba terapeutického prostředí, hospitalizace na uzavřeném nebo otevřeném psychiatrickém oddělení, v denním stacionáři, krizovém centru, komunitním centru nebo v ambulanci, záleží především na závažnosti příznaků, terapeutických možnostech, pacientově sociální situaci a podpoře ze strany okolí, míře jeho spolupráce a jeho samotných preferencích. Platí základní pravidlo, podle kterého by terapeutické prostředí mělo být pro pacienta bezpečné a co nejméně restriktivní.

### **1.5.2 Farmakoterapie – antipsychotika**

V současné době máme k dispozici celou řadu farmak, která se liší mechanismem účinku i profilem vedlejších nežádoucích účinků. Vedle klasických antipsychotik se zejména v posledních letech objevil velký počet nových antipsychotik, pro která se ujal termín antipsychotika druhé generace. O jejich účinnosti na kognitivní postižení se zmiňují v následující kapitole (kap. 2.7.1).

**Klasická antipsychotika** bývala až donedávna léky volby v léčbě schizofrenie. Jejich antipsychotický účinek je založen na blokadě dopaminových D2 receptorů (Meltzer, Stahl, 1976). Důkazy o jejich účinnosti při léčbě pozitivních příznaků pocházejí z četných kontrolovaných studií a z extenzivní klinické zkušenosti s jejich podáváním. Mají však menší účinnost při léčbě negativních a afektivních příznaků. Klasická antipsychotika mohou dokonce zhoršit negativní symptomy, až 50% nemocných trpí reziduálními příznaky (Huber et al., 1980; National Advisory Mental Health Council, 1993). Zkracují délku psychotické epizody, jsou však méně efektivní v prevenci relapsů. Stále zůstává velký počet nemocných, kteří jsou rezistentní na léčbu antidopaminergními antipsychotiky, velký počet nežádoucích účinků vede ve svém důsledku k nespolečnosti při jejich užívání (Davis, Casper, 1977; Hegarty et al., 1994). Nejtypičtějšími vedlejšími nežádoucími účinky jsou neurologické a endokrinní poruchy, extrapyramidové příznaky (EPS): parkinsonismus, dystonie, dyskinezy, akathisie, při dlouhodobém podávání mohou vznikat chronické EPS, jako jsou tardivní dyskinezy. Z celé řady dalších nežádoucích účinků (antihistaminové, anticholinergní, antiadrenergní a další) si zaslouží zmínku potenciálně letální neuroleptický maligní syndrom. Jedná se pravděpodobně o idiosynkratickou reakci na antipsychotika, charakterizovanou rigiditou, hypertermií,

leukocytózou a elevací hladin kreatinfosfokinázy. Někteří autoři uvádějí mezi vedlejšími příznaky v důsledku léčby antidopaminergními antipsychotiky též deficitní syndrom s prominentními negativními příznaky a depresivní symptomy.

***Antipsychotika druhé generace***, někdy též označovaná jako nová či atypická antipsychotika, je heterogenní skupina psychofarmak, která se oproti klasickým antipsychotikům vymezuje především dobrou snášenlivostí (zejména absencí EPS) a klinickou účinností nejen na pozitivní, ale i na negativní, afektivní a kognitivní příznaky a účinností u terapeuticky rezistentních nemocných schizofrenií (WPA, 2001). Jejich nástup se datuje od znovuvvedení clozapinu v 80. letech 20. století. Nejčastější vedlejší účinky bývají sedace, váhový přírůstek, a anticholinergní účinky (Casey, 1996). Clozapin a zotepin mohou v závislosti na dávce vyvolávat epileptické záchvaty. Terapie clozapinem je spojena s potenciálně letální komplikací, agranulocytózou a také s hypersalivací. V poslední době se hovoří v souvislosti s některými antipsychotiky druhé generace o metabolických poruchách jako jsou poruchy glukózové tolerance včetně rozvoje diabetu, poruchy metabolismu lipidů.

V terapii schizofrenie se využívají i další psychofarmaka, téměř výhradně však jako přídatná, adjuvantní medikace. Z přídatných medikací se můžeme zmínit například o antidepresivech, která mají poměrně široké indikační působení u schizofrenie. Deprese je častým syndromem u psychotických nemocných, navíc se mohou antidepresiva využít v terapii reziduálních negativních příznaků, obsedantně-kompulsivních a jiných úzkostných symptomů. Benzodiazepiny jsou často využívanou přídatnou medikací u schizofrenie. Zpravidla jsou podávány pro úzkost, nespavost a psychotický neklid, zejména v počátcích léčby. Z jejich podávání mohou rovněž profitovat pacienti s pohybovými poruchami, akathisií a katatonii. Lithium v monoterapii může příznaky schizofrenie zhoršovat. Naopak jako adjuvantní medikace může posilovat účinnost antipsychotik u rezistentních nemocných, zlepšovat afektivní symptomy a kontrolovat impulzivitu nebo násilné chování. Lithium může zhoršovat EPS, způsobovat nebo zhoršovat kognitivní poruchy a zvyšovat riziko neurotoxicity. Antiepileptika se mohou podávat nemocným, kteří jsou maničtí, impulzivní nebo agresivní. Indikace k nasazení antiepileptik je také komorbidita epilepsie nebo záchvaty vyvolané podáním antipsychotik (clozapin).



### **1.5.3 ECT**

Elektrokonvulzivní terapie (ECT) bývá u schizofrenie vyhrazena pro terapeuticky rezistentní pacienty (Siegfried et al., 2001). Metodou volby bývá pro terapii katatonní schizofrenie (zejména stupor) a některé speciální situace, jako je neuroleptický maligní syndrom. S výhodou lze aplikovat ECT v přítomnosti afektivních symptomů, u suicidálních a agitovaných pacientů nebo gravidních pacientek. ECT se vyznačuje její nežádoucí účinky na paměťové funkce.

### **1.5.4 Psychosociální intervence**

Psychoterapie a další psychosociální intervence u schizofrenie se vyvíjí ruku v ruce s novými nálezy. Pesimistický pohled Freuda, který hovořil o psychoterapeutické neovlivnitelnosti této nemoci se v psychoanalýze měnil pod vlivem Sullivana a Fromm-Reichmanové, ale v zásadě vydržel až do 60. let minulého století. S nástupem nových neuroleptik, nových poznatků o onemocnění a pod vlivem nových přístupů v 70. a 80. letech 20. století se rozvinula psychologická a sociální péče. Rozšířil se kognitivně behaviorální přístup, nácvik sociálních dovedností, rodinné intervence, psychoedukace. Během 80. a 90. let 20. století se do popředí psychosociálních intervencí dostávají komunitní psychiatrie a psychiatrická rehabilitace. Účinnost psychoterapie a psychosociálních přístupů jako součásti integrální léčby byla již prokázána metaanalytickými studiemi (Pěč, 2009). V současnosti se k psychosociální péči přidala i kognitivní remediace.

#### **1.5.4.1 Psychoterapie**

Cílem psychoterapie u nemocných schizofrenií je především pomoci psychologickými prostředky při obtížích v mezilidské komunikaci, depresi, potřebě se vyrovnat s přetrvávajícími symptomy a následky nemocí jako jsou změny v rodinném, sociálním, edukačním nebo pracovním zařazení. Tak jako při jiných nemocech by měl být pacient pravdivě informován o charakteru svého onemocnění, jeho příznacích, léčbě, prevenci relapsu. První volbou je podpůrná (suportivní) psychoterapie. Podpůrný přístup je základem intervencí během akutní fáze, při nichž pomáháme pacientovi při úpravě kontaktu s okolní realitou a rodinou. Během akutní fáze onemocnění bychom měli snížit nadměrnou stimulaci a stresovou zátěž z okolního prostředí a dopad životních událostí. Všichni členové terapeutického týmu poskytují podporu a vytvářejí strukturované prostředí. Komunikace s pacientem by měla být jednoduchá, jasná, stručná, srozumitelná

a jednoznačná. Po akutní fázi je cílem terapie pomáhat pacientovi vstřebat psychotický prožitek, porozumět mu a obnovit kontakt s realitou. Dlouhodobější psychoterapie si klade za cíl obnovit kontrolu celkové reality pacienta (já a okolí) a podpořit zdravé části osobnosti. Individuální psychoterapie je v první fázi onemocnění důležitá k obnovení kontaktu a důvěry v okolí. Skupinovou psychoterapii využívají především pacienti docházející do jiných komunitních programů; pomáhá při znovuzачlenění se do společnosti. Velice užitečná je i rodinná psychoterapie, která se zdá být účinná při snížení četnosti relapsů a zlepšení adherence k léčbě (Seifertová et al., 2008). Na rozdíl od skupinové terapie pro jiná neuropsychiatrická onemocnění, se při terapii pacientů se schizofrenií doporučuje direktivní vedení terapeutem. Součástí skupinové terapie bývají i neverbální techniky typu kresby anebo pohybové techniky. Z psychoterapeutických intervencí preferujeme před dynamickými a analytickými strategiemi přístupy orientované na realitu (Scott, Dixon, 1995; Mueser, Bond, 2000). Cílem kognitivně behaviorální terapie je snížit závažnost příznaků a přidružených problémů (například zneužívání návykových látek), lépe zvládat onemocnění. Ačkoli existuje řada studií, které replikují pozitivní výsledky této terapie na symptomy onemocnění, není stále jasné, zda tato změna má i signifikantní dopad na fungování pacienta (Tandon et al., 2008). Rozdílnost účinnosti různých psychoterapeutických směrů nebyla zatím uspokojivě prokázána, ale zajímavé jsou výsledky metaanalýzy Wunderlichové et al. (1996; in Peč, 2009) při srovnání různých psychoterapeutických směrů, kde, ačkoli se ukázala menší účinnost psychodynamických směrů, bylo právě u nich v pětiletém sledování pozorováno nejvýraznější udržení efektu.

#### **1.5.4.2 Psychoedukace**

Důležitou součástí léčby je psychoedukace pacienta a jeho nejbližších. Psychoedukační programy se zaměřují na zvýšení informovanost pacientů, zlepšení jejich náhledu na onemocnění a zlepšení schopnosti onemocnění zvládat, jakož i rozpoznat první varovné příznaky relapsu. Mezi nejrozšířenější psychoedukační programy patří například program PRELAPS a v českých podmínkách také program PREDUKA (PREventivně EDUKAční program proti relapsu psychózy (Motlová et al., 2007).

Účast rodiny je především důležitá v psychoedukaci, posilování zvládání problémů a nalézání jejich řešení, snížení stresu, zlepšení komunikace. Při účasti rodiny tak získáváme spojence pro komplexní terapii a posilujeme podporu, kterou nemocný má ve

svém okolí, současně snižujeme míru stresu, kterým rodina v důsledku nemoci trpí. Programy včasné intervence informují pacienty a jejich nejbližší o prodromech onemocnění a o potřebě vyhledat včas odbornou pomoc. Pacienti a rodinní příslušníci mohou získat informace o onemocnění a jeho léčbě, jsou povzbuzováni ke spolupráci v terapii. Klinická dvou i víceletá sledování rodinných psychoedukačních programů prokazují u pacientů mimo jiné významné snížení frekvence relapsů a rehospitalizací, snížení symptomů, lepší zapojení v pracovní rehabilitaci a zvýšení zaměstnanosti, zlepšení sociální adaptace, snížení nákladů na péči (Motlová a Španiel, 2011).

Relativně nový je i český program monitorování časných varovných příznaků pomocí mobilního telefonu ITAREPS (Information Technology Aided Relapse Prevention Program). Pacient a rodina vyplňují pomocí sms desetipoložkový dotazník časných varovných příznaků. Odpovědi jsou automaticky zpracovány a v případě podezření na relaps pošle program automatickou varovnou zprávu do e-mailové pošty ošetřujícího ambulantního psychiatra. Studie prokázala redukci hospitalizací o 60% po vstupu do programu (Španiel et al., 2008).

#### **1.5.4.2 Další psychosociální intervence**

Cílem psychosociálních intervencí při léčbě psychóz je posílit funkce interpersonálních a sociálních rolí, prosazovat nezávislost nemocných a jejich postavení v komunitě (Mueser, Bond, 2000). Mezi základní, nejznámější přístupy patří individuální vedení (case management), pracovní rehabilitace, rodinné intervence, nácvik dovedností a samostatné zvládání příznaků onemocnění, kognitivní remediace, léčba přidružených zdravotních problémů. Při sestavování plánu psychosociální intervence je nezbytná účast pacienta, rodiny a ostatních kdo pečují o nemocného. S výhodou lze také využít podpory ze strany komunity, komunitní centra, svépomocné organizace pacientů a rehabilitační programy (zejména pro nácvik sociálních a pracovních dovedností). Využíváme supervidovaná chráněná bydlení, snažíme se o nácvik pracovních dovedností, nejčastěji v podmínkách chráněných dílen a podporujeme návrat do kompetitivního pracovního prostředí.

Kromě zvládání psychiatrických, psychologických a sociálních problémů bychom neměli zapomínat na všeobecnou lékařskou péči. Psychotičtí nemocní často trpí různými

somatickými chorobami a komplikacemi, které si zaslouží naši pozornost a které mohou hrát roli při vzniku akutních psychotických stavů.

Ke komplexní léčbě a nefarmakologickým intervencím patří dnes i kognitivní remediace. Kognitivní deficit je rozhodující pro náhled pacienta na potřebu léčby a také snižuje profit z různých dalších terapeutických programů. Kognitivní remediaci jako ústřednímu tématu této práce věnuji samostatné kapitoly (kapitola 3)

## 1.6 Náhled a stigma

Předpokladem úspěšné léčby je bezesporu náhled nemocného. Náhled implikuje především rozpoznání nemocného, že trpí duševní poruchu, jeho spolupráci při léčbě a schopnosti přehodnotit neobvyklé duševní události jako abnormální. Etiologický model náhledu se dá rozdělit do 3 oblastí: klinické modely, neuropsychologický model a psychologický model popření. Klinické modely vidí náhled jako primárním symptom samotného onemocnění anebo jako neschopnost vytvořit koncept náhledu v důsledku samotné symptomatologie. Klinické koncepty dosud nebyly přesvědčivě ověřeny ve výzkumu. Na druhé straně se ukázala pozitivní korelace mezi psychologickým modelem popření v souvislosti s náhledem a mezi náhledem a neuropsychologickým modelem, především s deficitem exekutivních procesů (Cooke et al., 2005). Monteiro a spol. (2008) sledovali vztah mezi náhledem, symptomatologií a kognitivní dysfunkcí. Podle nich horší pozornost, zhoršené abstraktní myšlení a následně narušené schopnosti úsudku brání adekvátnímu využití schopnosti introspekce, jež je důležitá pro náhled.

Kromě samotné psychopatologie a její účinné léčby, s náhledem souvisí i stigma (z řeč. *Στίγμα*. Cejch, skvrna). Zdá se, že efekty náhledu na sebehodnocení, naděje a funkčnost souvisí s úrovní stigmatizovaného pohledu nemocného na duševní onemocnění. Nemocní s vysokým náhledem, kteří nesou v sobě stigmatizační pohled mývají horší sebehodnocení a naděje a následně horší interpersonální vztahy (Lysaker et al., 2007). V získávání náhledu a vyrovnání se s diagnózou schizofrenie je velmi důležitý postoj společnosti, který každý z nás (včetně nemocného a jeho rodiny) přijímá za vlastní. Faktem je, že se lidé duševně nemocných bojí. Tento strach má kořeny v řadě mýtů většinou pocházejících z masmédií (TV, filmy, zprávy atd.), ale také z neznalosti a absence zkušenosti s onemocněním. Samotná prevalence a incidence onemocnění není až tak vysoká, aby se společnost s ním běžně setkávala. V současnosti probíhá řada popularizačních programů, které mají za cíl potírání předsudků o schizofrenii. Jejich

ambicí je vysvětlit nemocným, jejich rodinám a především veřejnosti podstatu onemocnění: schizofrenie je léčitelná, násilné chování není pravidlem, kognitivní, emoční a osobnostní změny nevylučují zachování dostatku osobnostních charakteristik a pojem „schizofrenik“ necharakterizuje osobnost nemocného. Z tohoto důvodu se také doporučuje opustit termín „schizofrenik“ a nahradit ho termínem „nemocný schizofrenií“ (Libiger, 2002). Snahu o destigmatizaci mají v současnosti programy typu Preduka, veřejné akce typu bohnického festivalu „Mezi ploty“ a odborné snahy o změny v legislativě, s cílem podpořit extramurální komplexní péči.

## SHRNUTÍ

Schizofrenní onemocnění patří bezesporu k nejvíce invalidizujícím onemocněním, které má dopad na nemocného, jeho okolí a na celou společnost. Žádná z dosavadních teorií dosud nedokáže zcela uspokojivě objasnit etiopatogenezi schizofrenie a často nás vrací na samý počátek a klade nám otázku, zda se jedná o jedinou nosologickou jednotku anebo zda rozdílné příčiny a patogenetické procesy nevedou k obdobné fenotypové manifestaci různých poruch. Avšak pokroky v poznání etiopatogeneze schizofrenie jsou reflektovány v posledních letech i v pokrocích ve farmakologické a nefarmakologické léčbě, kde došlo k významnému zkvalitnění péče o pacienty. Výsledkem je pozitivní ovlivnění průběhu onemocnění i výsledných stavů, redukce morbidity a míry pracovní neschopnosti a významné zlepšení kvality života nemocných.

## 2 KOGNITIVNÍ DEFICIT U SCHIZOFRENIE

Kognitivní deficit u schizofrenie je intenzivně studován od počátku minulého století, vedle jeho zkoumání se také hledají možnosti léčby deficitu. Přes impozantní narůst poznatků o této problematice zůstává informovanost kliniků na půl cesty. Bromley et al. (2007) prokázali vysokou intra- a interinformativní variabilitu vědomostí o kognitivním deficitu u schizofrenie mezi kliniky. Na kongresu Americké psychiatrické asociace v roce 2006 se dotazovali klinických psychiatrů na jejich povědomí o kognitivním deficitu u schizofrenie. Z 40 dotázaných všichni znali kognitivní deficit u schizofrenie a dokázali popsat alespoň některou z jeho domén: exekutivní funkce, paměť nebo porucha funkce frontálního laloku. Ale jen jeden z respondentů znal konkrétnější postižení funkcí (flexibilní změna strategie měřená WCST). Důvody této neinformovanosti mohou být různé, od prostého nezájmu až po nejednoznačné vymezení konkrétní a jednotné podoby deficitu.

Na základě všech dosavadních poznatků je kognitivní deficit dnes považován za jeden z charakteristických příznaků schizofrenního onemocnění a rovněž jej lze pokládat za endofenotyp onemocnění (Jablensky, 2010). Z tohoto důvodu bylo navrženo, aby nová diagnostická kritéria DSM-V pro schizofrenii obsahovala kritérium „úroveň kognitivních funkcí“, svědčící o konzistentním a vážném postižení a/nebo o významném poklesu z premorbidní úrovně vzhledem k vzdělání, rodinnému a sociálně-ekonomickému zázemí (Keefe a Fenton, 2007). Někteří autoři však varují před paušálním přijetím tohoto kritéria jako specifického znaku pro diagnózu schizofrenie, neboť kognitivní deficit je přítomen i u jiných neuropsychiatrických onemocnění (Bora et al., 2010). Ačkoli výzkumy přinesly nové poznatky o něm se můžeme opírat, je před námi ještě dlouhá cesta za lepším poznáním podstaty deficitu a při hledání možností léčebných intervencí. Jednou z velkých komplikací při studiu kognice u schizofrenie je samotná podstata onemocnění s heterogenní fenotypickou expresí, multifaktoriální etiologií a susceptibilitou jak k vlivům genetickým tak i k faktorům prostředí (viz kap. 1). Dále nacházíme limitace v samotném pojmovém vymezení kognitivních funkcí a jejich vlastní podstaty, navíc se tyto funkce mezi sebou ovlivňují navzájem. Omezené jsou i naše možnosti testování kognitivních funkcí u schizofrenie. Z neuropsychologického hlediska v neuropsychologickém testování vycházíme většinou z testů, které byly vytvořené k testování strukturálních nebo neurodegenerativních poškození, mohou být citlivé k určité funkci, jejich výsledek však může být ovlivněn

dalšími funkcemi, k testům navíc nejsou většinou k dispozici normy pro testovanou populaci. Navíc kognitivní deficit u schizofrenie se zdá být heterogenním. Biologické přístupy samotné také nestačí k vysvětlení kognitivních funkcí a jejich deficitu, nemohou nám poskytnout uspokojující korelaci mezi chováním a funkcí. Dalším omezením v oblasti kognitivních funkcí je pojmová propletenost terminologie v oblasti porucha-zdraví.

## 2.1 Vymezení pojmů

Podle Lezakove (2004) lze chování a jeho postižení rozdělit do tří funkčních systémů: kognitivní (neboli poznávací, tj. aspekty chování při manipulaci s informacemi), emoční (city a motivace) a exekutivní (exprese chování). Vztahy mezi těmito systémy a jejich komponenty jsou tak blízké, že je těžké rozlišit míru vlivu každého z nich zvlášť. Je však do jisté míry možné měřit, studovat a rozlišit podíl vlivů komponent každého z těchto systémů. Z hlediska bio-psycho-sociálního pojetí individua je psychologická rovina ta, na které lze měřit chování, čímž tvoří spojení mezi biologickými a sociálními aspekty ve vysvětlení případné odchylky.

K určení toho co je pouhá dysfunkce, co je deficitem a co již považujeme za poruchu slouží vymezení těchto pojmů. Podle mezinárodní klasifikace funkčních schopností, invalidity a zdraví (International Classification of Functioning, Disability, and Health, ICF) je zdraví definováno jako stav fyzické, psychické a sociální pohody (homeostázy) a za poruchu (impairment) se považuje jakákoliv signifikantní odchylka anebo ztráta tělesných a psychických funkcí a to jak na úrovni funkční tak i na úrovni strukturální. Porucha vede k zneschopnění, tj. k výraznému snížení funkčních schopností jedince, kdy je jedinec se svým zdravotním stavem konfrontován s bariérami prostředí a to na úrovních aktivace (úkoly provádí jedinec) a participace (jedinec jako součást prostředí) v životním prostředí (Švestková a Hoskovcová, 2010). Porucha v podstatě reprezentuje nemoc.

V rámci poruchy a na úrovni symptomatologie můžeme hovořit o dysfunkci, což je dočasná porucha funkce, většinou izolovaná, deficitu, nedostatečnosti funkce, kdy porucha může být dočasná a reverzibilní, příp. rehabilitovatelná, defektu, stálé poruše, která se zpravidla charakterizuje trvalou absencí nějaké funkce, přičemž se dá kompenzovat, redukovat, částečně napravit a deterioraci, progresivním, postupným zhoršováním funkce, zpravidla organicky podmíněným, většinou nerovnoměrně. Pro účely deskripce stavu kognitivních funkcí u schizofrenie se zpravidla operuje s termíny



kognitivní dysfunkce a kognitivní deficit, neboť nejde o ztrátu funkce jako takové, nýbrž o nedostatečné nebo snížené fungování.

Kognitivní psychologie definuje kognitivní procesy (včetně exekutivy) ve smyslu zpracování informace, čili způsobu jak a do jaké míry vnímáme informace, učíme se je, pamatujeme si je a přemýšlíme o nich (Sternberg, 2002). Tomuto pohledu se vytýká určitý redukcionismus, hlavně proto, že nepočítá s úlohou vědomí v tomto procesu (Petrů, 2007). Vztah mezi vědomou zkušeností a jejím kognitivním zpracováním ukazuje, že kognitivní proces může probíhat bez účasti vědomí. Jedním příkladem je implicitní paměť o událostech, při kterých příjemce si není vědom, že je přijímal. Nicméně pouze vědomým procesováním je možné událost pochopit a tím vytvářet koncepty, které můžeme popsat a o kterých můžeme diskutovat (Beaumont et al., 1999).

Kognitivní funkce se klasicky dělí na receptivní (výběr, třídění a integrace informací), paměť a učení, myšlení a expresivní funkce. Otázkou kognitivních funkcí je „do jaké míry“ se dá provádět určitý úkol. Funkce exekutivní jsou schopnosti umožňující samostatné, záměrné a úspěšné soběstačné chování. Otázkou exekutivních funkcí je „jak nebo zda“ se dá určitý úkol provádět (Lezaková, 2004). Ve vztahu ke schizofrenii se kognitivní funkce studují spíše jako domény nebo oblasti a například exekutivní funkce se v literatuře řadí do celku kognitivních funkcí.

## **2.2 Průběh a charakter kognitivního deficitu u schizofrenie**

Ačkoli se nedá tvrdit, že každý člověk trpící schizofrenií trpí i deficitem kognitivních funkcí, jsou silné důkazy, že více než 50% nemocných schizofrenií je postiženo deficitem různého stupně, ať už v generalizované nebo parciální podobě (Heinrichs a Zaksanis, 1998; Kelly et al. 2000; Keefe et al., 2005). Konkrétně se uvádí, že 90% pacientů má klinicky významný deficit v minimálně jedné doméně a 75% nejméně ve dvou kognitivních doménách (Palmer et al. 1997). Na základě studií s diskordantními jednovaječnými dvojčaty (jedno je nemocné, druhé zdravé) lze tvrdit, že téměř všichni pacienti trpící schizofrenií si vedou kognitivně o úroveň hůř než by se dalo předpokládat v případě absence nemoci (Goldberg et al. 1990).

V současné době si klademe tři důležité otázky o premorbidní povaze deficitu: jaký je jeho vývoj, zda všechny premorbidní deficity mají stejný průběh a zda jsou tyto deficity specifické jen pro schizofrenii anebo společně sdílené pro více neuropsychiatrických onemocnění.

## 2.2.1 Průběh deficitu

Pokud jde o vývoj deficitu, máme k dispozici dnes tři hlavní hypotézy: hypotéza o vývojové deterioraci, hypotéza o vývojovém deficitu a hypotéza o vývojovém opoždění.

*Hypotéza o vývojové deterioraci*, predikuje premorbidní a pak stálý pokles v kognitivním fungování. Tato hypotéza má své základy především ve fyziologických nálezech typu postupné ztráty mozkové tkáně (Andreasen, 2010). Ačkoli hypotéza nebyla dosud potvrzená, nemůže být ani vyvrácená kvůli nedostatku longitudinálních studií. Dosud byla publikována jen jediná významná studie, genetická (BDNF val/met) která hypotézu potvrzuje. Tato studie zjistila v souboru 119 pacientů sledovaných po dobu 12 let, že nositelé met alely genu pro BDNF (mozkový růstový faktor) vykazovali výrazně větší ztrátu mozkové tkáně ve frontálním laloku než homozygoté s alelou val (Ho et al., 2007). S přihlédnutím k nedostatku dat Andreasen (2010) navrhuje používat termín „neuroprogrese“ místo „neurodegenerace“, neboť onemocnění je průkazně neurovývojové, přičemž i během neuronálního vývoje dochází ke změnám v mozku.

*Hypotéza o neurovývojovém deficitu*, předpokládá stabilní kognitivní poškození projevující se v deficitech, které jsou patrné již na počátku onemocnění a přetrvávají v remisi. Tato hypotéza je odborníky nejvíce akceptovaná. O původních biologických podkladech pro tuto hypotézu se zmiňují výše (kap. 1.3). V souladu s neurovývojovým modelem schizofrenie jsou subtilní behaviorální, motorické a kognitivní odchylky patrné již v dětství a v dospívání, o mnoho dříve než se onemocnění manifestuje v adolescentním nebo dospělém věku (Rappaport et al., 2005; Andreasen, 2010). Deficit se tedy objevuje již v premorbidním období a k prudkému zhoršení funkcí může dojít těsně před nebo během první epizody schizofrenie, přičemž později deficit může zůstat stabilní a přetrvávat po celou dobu onemocnění a to bez ohledu na symptomatologii a nelze jej vysvětlit ani jako vedlejší účinek medikace. (Gold et al., 1999; Bratti a Bilder, 2006; Mesholam-Gately et al. 2009). Jedna z longitudinálních studií (studie Dunedinské kohorty) nenašla při 30 letém sledování důkazy o postupné kognitivní deterioraci u nemocných schizofrenií, a navíc potvrdila neurovývojovou povahu deficitu. Během školního věku (7-13 let) děti s budoucí diagnózou schizofrenie prokázali i určitý nárůst funkcí podobně jako jejich vrstevníci. Tato studie právě zjistila, že budoucí pacienti již premorbidně vykazují signifikantně horší výkon ve výsledcích testů inteligence. Během vývoje se deficit vyskytuje v určitých kognitivních doménách nezávisle na symptomech, v konkrétních doménách je vývoj opožděn, ale k deterioraci nedochází (Reichenberg et

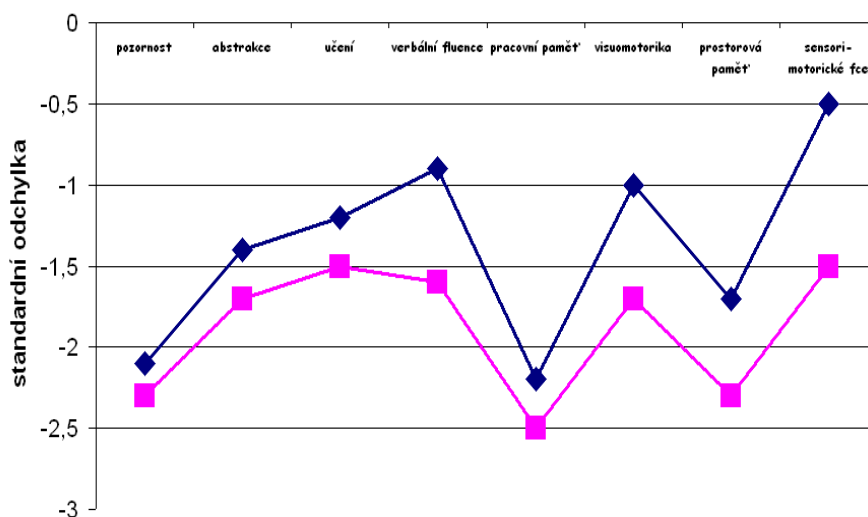
al., 2010). Metaanalýzy potvrzují stabilitu deficitu během dospívání a v dospělém věku, s poklesem po 65. roku věku, kdy k poklesu dochází i v nepsychiatrické populaci (Kurtz, 2005). Neurovývojová hypotéza je nosná, ale samotná nestačí k vysvětlení průběhu deficitu.

Třetí hypotéza se týká *vývojového opožďení*, popisující mnohem pomalejší růst v kognitivních schopnostech než je u zdravé populace. Zdá se, že ohrožené děti se vyvíjí významně pomaleji ve vizuo-prostorových schopnostech pracovní paměti a v rychlosti procesování informací. Navíc děti, které vykazují vývojové opožďení v těchto funkcích, mají také neurovývojový deficit ve verbálních schopnostech učení (Reichenberg et al., 2010).

## 2.2.2 Vývoj a hloubka deficitu

Bez ohledu na charakter deficitu se ukazuje, že se výkon v neuropsychologických testech pohybuje u nemocných pod nebo nad 1 směrodatnou odchylku (SD) (Keefe et al. 2005). V průřezových studiích bylo zdokumentováno, že pacienti s první atakou schizofrenie dosahují při neuropsychologickém vyšetření kognitivních funkcí o 0,5 SD lepší výsledky než pacienti s chronickou schizofrenií, přičemž profil deficitu zůstává stejný (viz obr. 1) (Saykin et al., 1991, 1994). Obecně se v době okolo první ataky kognitivní výkon pohybuje pod 1 až 2 SD oproti normální populaci (Bratti a Bilder, 2006). Hloubka deficitu má značnou interindividuální variabilitu. Harvey (1997) hloubku deficitu rozlišil na základě korespondujícího snížení o příslušný počet SD v porovnání s normou a podle počtu postižených funkcí na postižení mírné (0,5-1,0 SD; percepční schopnosti, oddálená paměť), středně těžké (1,0-2,0 SD; poruchy pozornosti, oddálené vybavování, vizuomotorické schopnosti, okamžitá paměť, pracovní paměť) a těžké postižení (2,0-5,0 SD; učení, exekutivní funkce, bdělost, motorické tempo, verbální fluence). Recentní studie porovnávala různé klasifikační metody kognitivního deficitu na datech 94 nemocných schizofrenií. Výsledky ukázaly, že 82-84% z nich splňovalo kritéria neuropsychologického deficitu (od 1 SD pod normou). Další analýza ukázala, že 41% z nich spadá do pásma mírného postižení (1-2 SD v minimálně 2 postižených oblastech), 16% do středního pásma (2-3 SD v minimálně 2 postižených oblastech) a 27% do těžkého pásma (3 nebo více SD v minimálně 2 postižených oblastech) (Reichenberg et al., 2009). Hloubka deficitu koreluje s věkem kdy onemocnění nastupuje. Incidence v mladším věku vede k těžšímu deficitu než incidence s pozdním začátkem a to prakticky v generalizované podobě (Rajji et al., 2009). Některé funkce se

zdají být více závislé na neurovývoji a to především verbální a vizuální schopnosti učení a schopnosti úsudku a konceptualizace. Opožděný vývoj byl prokázán u pracovní paměti a to především vizuo-prostorové, v rychlosti zpracování informací a ve schopnostech soustředěné pozornosti (Mesholam-Gately et al, 2009; Reichenberg et al., 2010).



**Modrá čára:** první epizody; **růžová čára:** chronický průběh.

Obr. 1: Průběh deficitu, jednotlivých kognitivních funkcí; porovnání mezi první epizodou a chronickým průběhem (upraveno podle Saykin et al., 1994)

### 2.2.3 Kognitivní deficit jako endofenotyp schizofrenního onemocnění

V poslední době se při hledání příčin a rizikových faktorů duševních poruch soustřeďuje pozornost na tzv. endofenotypy. Narozdíl od biologických markerů, které jsou v určitých populacích spojené s nemocí, jsou endofenotypy vymezené úžeji (Gottesman a Gould, 2003). Endofenotypy jsou spojené s nemocí, jsou dědičné, nezávislé na stavu (ale aby se projevíly mohou vyžadovat stimulaci), jsou hereditární v rodinách spolu s nemocí a nalézají se i u některých zdravých příbuzných. Zda dojde k jejich manifestaci závisí také do velké míry na interakci genotypu s prostředím. V psychiatrii tato kritéria dobře splňují například kognitivní funkce, proto je kognitivní endofenotyp vhodným kandidátem výzkumu etiopatogeneze duševních nemocí. Prvním charakteristikou endofenotypu je rodinná afinita. Zdraví příbuzní prvního stupně vykazují podobný kognitivní výkon jako jejich nemocní příbuzní, jen v mírnější formě

(Jablensky, 2010). Dalším markerem je typická neurovývojová povaha onemocnění v porovnání s jinými diagnózami. Longitudinální sledování Dunedinské kohorty v průběhu 30 let ukázalo několik charakteristik typických pouze pro schizofrenní onemocnění: oproti pacientům s depresí již premorbidně vykazují signifikantně horší výkon ve výsledcích testů inteligence. Během vývoje se deficit vyskytuje v určitých kognitivních doménách nezávisle na symptomech, v konkrétních doménách je vývoj opožděn. Hloubka deficitu se zdá být u schizofrenie závažnější. Kognitivní deficit u deprese není tak hluboký jako u pacientů se schizofrenií, tito pacienti premorbidně nevykazují v porovnání se zdravými kontrolami signifikantní rozdíl v intelektových funkcích a kognitivní deficit u deprese je více ovlivněn samotnou symptomatologií (Hill et al., 2004; Reichenberg, 2010). Deprese s psychotickými příznaky má podobný, ale méně závažný profil kognitivního deficitu než schizofrenie a to i u dosud neléčených pacientů obou skupin. (Hill et al., 2004).

Bipolární onemocnění vykazuje podobný kvalitativní profil, ale deficit je méně hluboký a u bipolárních pacientů není nacházeno výrazné snížení premorbidních intelektových funkcích jako je tomu u schizofrenie (Stefanopoulou et al., 2009).

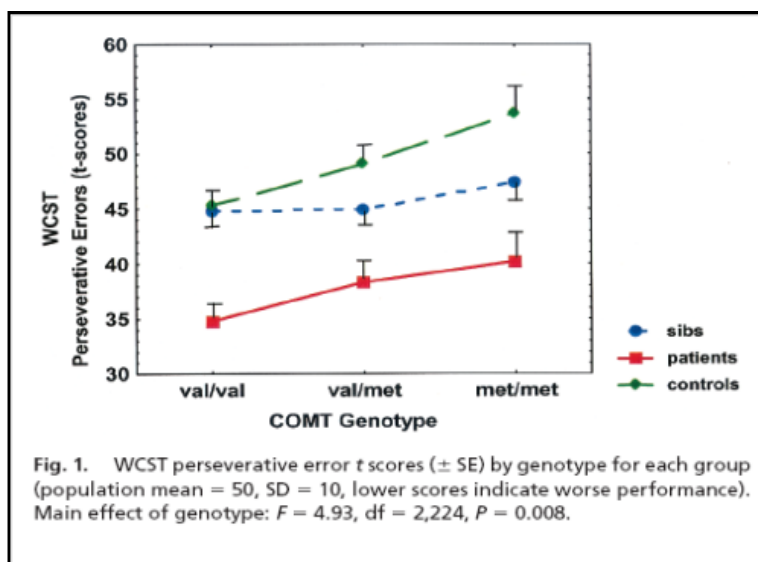
Při sledování neuropsychologického výkonu u psychotických pacientů s první epizodou různých psychotických poruch byl u všech pacientů zjištěn určitý generalizovaný deficit s podobnými kvalitativními charakteristikami. Nicméně se ale ukázalo, že pacienti se schizofrenií vykazují hlubší kognitivní deficit než jiné diagnózy, přičemž deficit v pracovní paměti se ukazuje jako nejsilnější marker schizofrenie (Zanelli et al., 2010). Další specifickou doménou sloužící jako marker deficitu je zřejmě sémantická fluence (kategorie zvířat). Tato doména je deficitní nejen u pacientů, ale také u příbuzných (Szöke et al., 2008).

Některé důkazy ukazují, že kompozitní endofenotypy kognitivního deficitu mají schopnost identifikovat geneticky odlišné subtypy schizofrenie u pacientů a jejich rodin (Hallmayer et al., 2005). Neurokognitivní endofenotypy si vyžadují další důkazy pro potvrzení genetického podkladu, nicméně mají potenciál poskytnout vhled do interakcí mezi geny a prostředím (Gur et al. 2007). Pokud jde o vztah mezi kognitivním deficitem a specifickým genotypem, literatura se zmiňuje především o dvou genech, které jsem uvedla již výše, Val/Met polymorfismu COMT a dysbindinu (viz kap. 1.3.1.1).

COMT Val/Met polymorfismus hraje úlohu v kognitivních funkcích především v dysfunkci na úrovni prefrontální kortikální funkce a prefrontální regulace dopaminu. Nemocní s homozygotním Val/Val genotypem dosahují horšího výkonu než nemocní

s Val/Met a Met/Met genotypy, a to především při hodnocení perseverativních chyb ve Wisconsinském testu třídění karet (Wisconsin Card Sorting Test), kterým se hodnotí exekutivní funkce (obr. 2) a při úlohách pracovní paměti. Při současném vyšetření pomocí fMRI došlo při řešení těchto úloh k větší prefrontální aktivaci a menší efektivitě řešení (Egan et al. 2001; Ho, et al., 2005)

Variace genu pro dysbindin je dávana do souvislosti se zvýšeným rizikem schizofrenie a s generalizovaným a parciálním kognitivním deficitem u schizofrenie. Nositelé variace dysbindinu vykazují signifikantní snížení počáteční aktivity ve vizuálním zpracování (Donohoe et al., 2008; Verebová a Horáček, 2010).



Obr.2 : Efekt COMT Val/Met polymorfismus na exekutivní funkce. (upraveno podle Egana et al., 2001)

Specifické morfologické nálezy u schizofrenie popisují jinde (kap. 1.3.1.2) Nálezy z CT, MRI, PET, SPECT a evokované potenciály jsou využívány především ve výzkumu. Přesto se již nalézají kognitivní markery typické pouze pro onemocnění z okruhu schizofrenie. Nejvyšší korelaci s morfologickými výsledky vykazují epizodická paměť, exekutivní funkce při řízení aktivity a pracovní paměť (Reichenberg a Harvey, 2007). Přínosnou metodou pro vyšetření kognitivních funkcí je fMRI. Abnormální aktivita temporálního laloku, prefrontální kůry a limbického systému byla nalezena během řešení paměťových a exekutivních úloh jak u nemocných, tak i u zdravých příbuzných prvního stupně (Reichenberg a Harvey, 2007; Becker et al., 2008). Tyto abnormní aktivity

mohou být způsobené i vlivem nedostatečné senzorycké integrace v časnější senzorycké fázi zpracování podnětů. Abnormní aktivita při komplexní vizuální analýze a syntéze byla prokázána u pacientů se schizofrenií a to v souvislosti s aktivací parietálního kortexu (Barch a Csernansky, 2007). Deficity verbálního učení jsou spojené s frontotemporálními okruhy a oblastí hipokampu. K těmto oblastem se vážou i deficity pracovní paměti, které souvisí s hypotézou frontotemporální dyskonexe. Snížená aktivace amygdaly se prokázala při indukci smutné nálady v úlohách sociální kognice, zvýšená aktivace amygdaly naopak při úlohách k rozpoznání strachu (Gur a Gur 2010).

### **2.3 Potenciální faktory ovlivňující zjištění deficitu**

Jedním možným vysvětlením výskytu kognitivního deficitu u schizofrenie je předpoklad, že se jedná o důsledek vlastní symptomatologie a/nebo léčby. Demografické charakteristiky jako je věk, vzdělání nebo délka onemocnění mohou vysvětlit hloubku deficitu v některých doménách anebo v určitém vývojovém období (viz výše). Opakovaně bylo prokázáno, že farmakologická léčba, délka onemocnění, závažnost psychopatologie anebo přítomnost pozitivních symptomů nemají ústřední vliv na výskyt, přítomnost a závažnost kognitivního deficitu (Heinrichs a Zakzanis, 1998; Addington, 2000). Studie dosud neléčených pacientů se schizofrenií potvrdily, že deficit není důsledkem užívání farmak (Torrey, 2002) a to ani při dlouhodobé léčbě (Kurtz, 2005). Deficit předchází prvnímu výskytu pozitivních nebo negativních příznaků. Akutní pozitivní příznaky per se ovlivňují koncentraci na výkon. Negativní symptomatologie má vliv na určité kognitivní funkce (například zpracování informace), ale vzhledem k přítomnosti deficitu již v premorbidním období je pravděpodobné, že tato symptomatologie spíše narušuje adekvátní využití volných složek při řešení kognitivních úloh než, že je způsobuje (Addington, 2000; O'Leary et al., 2000).

### **2.4 Domény kognitivního deficitu u schizofrenie**

Jak jsem uvedla v kapitole o schizofrenii (kap. 1), vztah mezi schizofrenií a deficitem kognitivních funkcí popsal již Kraepelin, když mimo jiné lokalizoval a popsal nápadné poruchy na úrovni kognitivní (celkový kognitivní úpadek) a na úrovni exekutivních funkcí (ztráta kontroly nad volným jednáním). Po desetiletí byla pozornost zaměřena na jiné aspekty schizofrenního onemocnění, ale přibližně od 80. let 20. století dochází

k renesanci chápání kognitivního deficitu u schizofrenie jako klíčové součásti onemocnění.

Mezi lety 1980-1994 bylo publikováno více než 200 prací porovnávajících kognitivní funkce pacientů se schizofrenií s kontrolami. Přestože žádná testová metoda ani žádný kognitivní konstrukt per se nedokázaly rozlišit dokonale pacienty od kontrol, sedm hodnot dosáhlo velikosti účinku (effect size) většího než 1,0: verbální paměť, bilaterální motorické schopnosti, performační inteligenční koeficient (IQ), test setrvalé pozornosti (Continuous Performance Test; CPT), verbální fluence, Stroopův test a Wechslerova škála inteligence IQ (Wechsler Adult Intelligence Scale; WAIS) (Heinrichs a Zaksanis, 1998). Různorodost použitých metod a nejednotné interpretace výsledků však nedovolují činit konkrétnější závěry. O sjednocení konceptu a domén deficitu a o průkaz spolehlivosti dostupných používaných neuropsychologických metod a sjednocení těch nejspolehlivějších z nich do jedné baterie se pokusila iniciativa skupiny expertů okolo amerického Národního ústavu duševního zdraví (NIMH) nazvaná Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (NIMH-MATRICES), dále jen MATRICES (Green et al. 2004).

Skupina MATRICES zpracovala pomocí faktorové analýzy třináct studií zaměřených na studium kognitivního deficitu (Nuechterlein et al., 2004). Původně určili šest a po revizi, kdy se přidal deficit sociální kognice, sedm základních oblastí kognitivního poškození (Green et al. 2004) a na jejich základě vznikl konsensus o podobě testové baterie pro vyšetřování kognitivních funkcí u schizofrenie, The MATRICES Consensus Cognitive Battery (MMCB) (Nuechterlein et al., 2008; Kern, Nuechterlein a Green, 2008). Sedm kognitivních domén, jejichž deficit je specifický pro schizofrenii navržený MATRICES a nástroje navržené k jejich sledování uvádím níže (tab. 2).

Kognitivní doména	Navrhovaný nástroj MCCB
Rychlost zpracování informací	Verbal Fluence (Verbální Fluence - kategorie zvířata), Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS): Symbol Coding, Trail Making Test (Test cesty; TMT - A)
Pozornost/vigilita	Continuous Performance Test-Identical Pairs (Test setrvalé pozornosti; CPT-IP)
Pracovní paměť (neverbální a verbální)	Wechsler Memory Scale (Wechslerova- paměťová škála; WMS-III): Spatial Span (Prostorová paměť), Number-Letters (řazení písmen a čísel)
Verbální učení	Hopkins Verbal Learning Test-R (HVLT-R)
Vizuální učení	Brief Visuospatial Memory Test (BVMT-R)
Úsudek a řešení problémů	Neuropsychological Battery (NAB) – Mazes (bludiště)



Sociální kognice	Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT): Managing Emotions
------------------	---

Tab. 2: Kognitivní domény navržené MATRICS (Green et al., 2004) a konsenzuální kognitivní baterie MCCB (upraveno podle Nuechterlein et al., 2008; Kern et al., 2008)

Kognitivní deficit u schizofrenie, jeho jednotlivé domény a jeho charakter, lze také popsat pomocí mnemotechnických pomůcek, tzv. SMARTS a 5 P, uvedených v tab. č. 3. Toto dělení je zajímavé i v tom, že zahrnuje charakteristické znaky deficitu uvnitř každé domény a také uvádí proces syntézy jako další doménu deficitu (Keshavan et al., 2010).

Domény SMARTS		Charakteristiky deficitu: 5 P	
Speed	Rychlost zpracování	Pervasive	Pervazivní
Memory	Paměť	Persistent	Perzistentní
Attention	Pozornost	Present early	Časný výskyt
Reasoning	Logické myšlení, řešení problémů	Progress early	Časná progresse
Tact-Social Cognition	Sociální vžití, sociální kognice	Predicts functional disability	Predikuje deficit v fungování
Synthesis	Syntéza		

Tab. 3: Popis kognitivního deficitu podle Keshavana: SMARTS a 5 P (Keshavan et al., 2010)

V následujícím přehledu uvádím hlavní kognitivní oblasti deficitu u schizofrenie a to s přihlédnutím k MATRICS

### 2.4.1 Rychlost zpracování informace

Rychlost jakou vykonáváme různé kognitivní operace nazýváme rychlost zpracování. Psychometricky se měří počet úspěšně zvládnutých úloh vzhledem k určitému časovému úseku. Řada vyšších kognitivních operací, včetně percepčních procesů, kódování a vybavování, práce s informacemi a procesů rozhodování je do určité míry závislá i na rychlosti zpracování. Neuropsychologická měření pomocí testů jako jsou verbální fluence, kódování symbolů anebo test cesty opakovaně prokázala deficity v rychlosti zpracování u schizofrenie s významnou velikostí účinku (Nuechterlein, 2004) Keshavan et al. (2010) charakterizují rychlost zpracování jako pervazivní symptom onemocnění. Ukazuje se, že funkce rychlosti zpracování informace se u nemocných vyvíjí v porovnání s kontrolami pomaleji (Reichenberg et al., 2010).

Rychlost zpracování je snížena perseveračním vzorcem, omezenou schopností změny chování a také neschopností dokončit započaté chování. Toto snížení je spojeno s redukcí metabolismu ve frontálních a parietálních oblastech mozku. Významná je rovněž spojitost mezi očními pohyby a onemocněním, která byla prokázána nejen ve výzkumech, ale i v klinické manifestaci. Zpomalení očních pohybů je často spojeno s poruchami zpracování informace (Cadenhead a Braff, 2000).

### **2.4.2 Pozornost/Vigilita**

Pozornost je proces spojený se sledováním a aktivním zpracováváním příchozí informace ze smyslových orgánů a z dlouhodobé paměti, jakož i z dalších kognitivních procesů. Vědomá pozornost má za úkol signál detekovat, vybrat ty podstatné (selektivní pozornost), udržet a rozdělit pozornost ke sladění činnosti (Sternberg, 2002). Deficit funkce pozornosti byl opakovaně popsán jako součást kognitivního deficitu u schizofrenie. Bleuler jej vnímal jako fundamentální součást onemocnění. Neurovývojově se funkce pozornosti u nemocných vyvíjí pomaleji v porovnání s kontrolami (Reichenberg et al., 2010).

Klinické nálezy popisují u schizofrenie deficity v selektivní pozornosti, udržení a rozdělení pozornosti (Fioravanti et al., 2005). Přesun pozornosti se ukazuje být dobrým endofenotypickým markerem napříč všemi psychotickými poruchami (Bora et al., 2009). Reakční čas se zdá být více spojený se samotným schizofrenním onemocněním (Reichenberg a Harvey, (2007). K pozornosti se často zařazují i receptivní funkce a to v souvislosti s filtrováním a zpracováním informací. Deficit receptivních funkcí významně ovlivňuje míru sociálního fungování (Cadenhead a Braff, 2000). Studie prepulsní inhibice (PPI) ukazují, že pacienti se schizofrenií aktivují v mozku rozdílné oblasti než zdraví lidé (Kumari et al., 2003). Dopad deficitu pozornosti na ostatní kognitivní funkce se zdá být malý (Keefe et al., 2006). Klinicky a výzkumně se pozornost u schizofrenie vyšetřuje neuropsychologickými testy TMT-A, CPT, opakování čísel z Wechslerových baterií. CPT významně koreluje s funkčními výslednými stavů (Green, 1996).

### **2.4.3 Pracovní paměť u schizofrenie**

Pracovní paměť je proces, při kterém se ukládají informace jež nám slouží k řešení úlohy či situace. Hladký integrující průběh složky pracovní paměti je nezbytný

v každodenním životě. Funkce pracovní paměti je často přirovnávána k funkci operačního programu počítače. Jedná se o kognitivní proces, který v mysli udržuje informace z první úlohy až do doby než je provedena druhá úloha. Pokud druhá úloha narušuje první, můžeme hovořit o deficitu pracovní paměti. Pracovní paměť se podle Baddleyho dělení (2000) skládá ze subsystémů: fonologická smyčka ke zpracování jazyka, vizuoprostorový náčrtník, epizodický nárazník a centrální exekutivní systém. Všechny subsystémy jsou podřízeny centrálnímu exekutivnímu systému. Pracovní paměť jako kognitivní konstrukt leží na pomezí mezi exekutivními funkcemi a pamětí a je jednou z nejvíce studovaných funkcí kognitivního deficitu u schizofrenie.

Deficit pracovní paměti je nejsilnějším kognitivním markerem schizofrenie v porovnání s jinými psychotickými poruchami (Zanelli et al., 2010). Neurovývoj této funkce vykazuje značné zpoždění (Reichenberg et al., 2010). V genetických studiích je prokázáno, že nemocní s homozygotním Val-Val genotypem dosahují horšího výkonu při úlohách pracovní paměti (Egan et al., 2001; Ho, et al., 2005). Ukazuje se, že v deficitu pracovní paměti u schizofrenie hrají významnou úlohu všechny její složky, ale rozhodující význam má právě složka exekutivně-integrační, zodpovědná za organizaci informací (Barch et al., 2001, Barch, 2006). Zdá se, že morfologicky zůstávají u schizofrenie intaktní funkce fonologické smyčky ve ventrolaterálním prefrontálním kortexu (VLPFC) (artikulační složka) a ve ventroinferiorním posterioparietálním kortexu (VIPPC) (fonologické kódování a uchovávání), funkce vizuoprostorového náčrtníku nemají jasný morfologický korelát. Deficit exekutivní složky koreluje především s oblastí dorsolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC) a dorsoinferiorního prefrontálního kortexu (DIPPC). Deficit dopaminu v DLPFC přispívá k deficitu ve zpracování informace (Barch, 2006). Deficity pracovní paměti spojené s frontotemporálními okruhy a oblastí hipokampu se vážou na hypotézu frontotemporální dyskonexe u schizofrenie (Barch a Csernansky, 2007). K neuropsychologickému vyšetření pracovní paměti u schizofrenie se využívají například vizuální a auditivní úlohy pozpátku z Wechslerových baterií, test cesty B a řazení písmen a čísel. Na úrovni funkčních zobrazovacích metod to je především zmíněný N-back test.

#### **2.4.4 Verbální a vizuální učení**

Narušení funkce paměti u schizofrenie se považuje za jednu ze základních domén kognitivního deficitu. Nejvyšší korelaci s morfologickými nálezy vykazuje epizodická

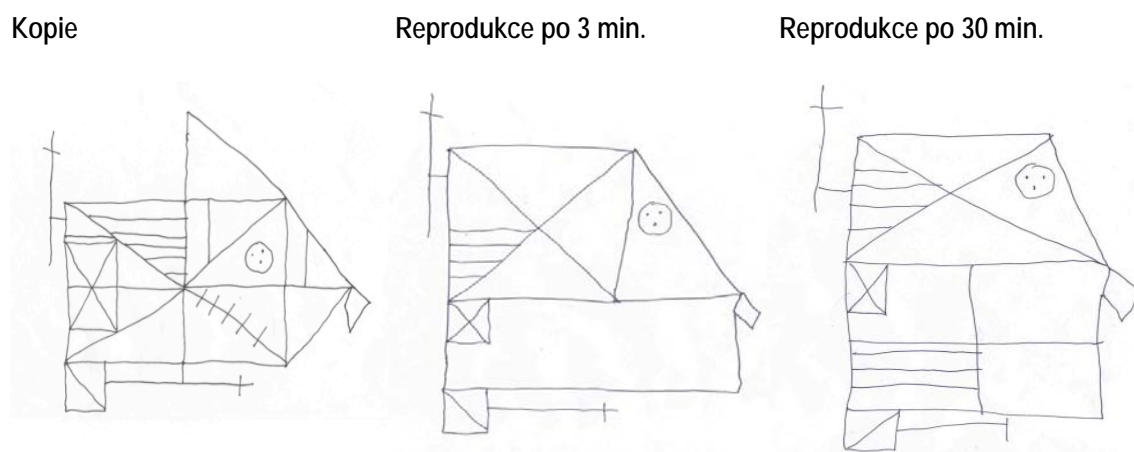
paměť (Reichenber a Harvey, 2007). Deficity verbálního učení jsou spojené s frontotemporálními okruhy a oblastí hipokampu. Paměťové funkce hrají klíčovou roli v kognitivních funkcích. Jsou nezbytné pro naši orientaci, pocity kontinuity, učení a určení. Jedním ze zásadních úskalí neuropsychologie paměti je její samotná terminologie. Termíny jsou používány nejednotně, jejich překlady jsou zdrojem nejasností. Nejednotná terminologie působí potíže při interpretaci výsledků jak na úrovni klinické tak i ve výzkumu. Vedle klasického dělení paměti na krátkodobou a dlouhodobou hovoříme i o tzv. modulech, které mají určitou funkci a zúžený profil informačního chodu a jsou v mozku různě lokalizované. Dále kromě dělení paměti na základě analyzátorů (paměť zraková, sluchová, hmatová, čichová) ji lze dělit i podle délky uchovávání záznamu (krátkodobá, střednědobá, dlouhodobá). Dlouhodobou paměť dělíme na epizodickou (konkrétní událost) a sémantickou (fakta). Deklarativní paměť (explicitní) slouží k zapamatování údajů a událostí, nedeklarativní (implicitní, procedurální) k zapamatování všeho ostatního. Deficity paměti jsou vázané i na fáze paměti (tab. 4).

Fáze	Deskripce
Akvizice/kódování	Senzorické orgány přinášejí podnět, informace je zaznamenávána v krátkodobé paměti. Pro efektivní kódování je nutné, aby informace měla nějaký smysl
Zpracování	Asociačním procesem se zpracovává význam informace
Konsolidace	Vytváření stopy
Retence	Uchování. Doba trvání stopy v paměti
Vybavování (retrieval)	Skládá se ze spontánního vybavování (recall), kdy k znovuvyvolání uchované informace není potřeba její zevní prezentace a rozpoznávání (recognition), kde k získání informace je potřeba zevní prezentace informace

Tab. 4.: Fáze paměti

Zprávy o deficitech paměti u schizofrenií jsou v literatuře konzistentní, s největší velikostí účinku (v porovnání s jinými kognitivními funkcemi) při volném vybavování ( $d=1.41$ ) (Palmer et al., 2009). Deficity se týkají především deklarativní paměti a to v kódování, okamžitém i oddáleném vybavení a v rekognici (Aleman et al. 1999; Fioravanti et al., 2005). Počet vybavených informací se zvyšuje při poskytnutí klíče, čili ve fázi rekognice, ale stále zůstává subnormní. Paměťový proces u schizofrenie je často doprovázen obtížemi při vstupu informací, jejich zpracovávání a následném vybavování než se samotnou fází vstípnosti a retence (Cirillo a Seidman, 2003). V porovnání s normou většina lidí se schizofrenií skóruje hůře v objektivních testech paměti a to až o 2 SD od normy. Pro detekci deficitu neuropsychologickými metodami se nejčastěji používají na vizuální paměť Rey-Osterriethova komplexní figura, subtesty

z Wechslerovy škály paměti a vizuoprostorové testy, jak doporučuje MCCB baterie. Ke zjištění deficitu verbální paměti jsou oblíbené především seznamy slov jako jsou Kalifornský, Hopkins anebo paměťový test učení – AVLT (viz blíže kap. 3.4.1.2, v emp. části). Výzkum paměťového deficitu se snaží objasnit dynamiku tohoto deficitu ve smyslu zpracování informace: zpomalené zpracování, poruchy koordinace a organizace informace (Cirillo a Seidman, 2003). Ačkoli nejsou jednotné názory na konkrétní podobu deficitu paměti, následující obrázek znázorňuje jeden z typických profilů, které nacházíme u pacientů se schizofrenií v klinické praxi a které silně korelují s morfologickými nálezy v souvislosti s aktivací parietálního kortexu a s teorií o dyskonexi mezi frontálním a temporálním lalokem u určité části pacientů (Barch a Csernansky, 2007) (obr. 3). Při řešení úlohy testu Rey-Osterriethovy figury (podrobněji popsán v empirické části 3.4.1.3) je v první části úlohy patrný deficit v analýze a syntéze materiálu, kdy figura není uchopena od celku k detailu, čili dochází k neadekvátní organizaci vnímaného. Při krátkodobém vybavení je patrné, že nedošlo k integraci detailů a výstup je navíc v porovnání s jedinci jeho věku snížen, čili neadekvátní uložení způsobuje problémy a zpomalené vybavování. Při dlouhodobém vybavování dochází k prohloubení odlišností od původního celku, ale paradoxně s rekuperací materiálu. Je zde zřejmé ovlivnění tvorby konceptu.



Obr. 3: neuropsychologické výsledky testu Rey-Osterriethovy figury u 21letého pacienta s chronickou schizofrenií

### **2.4.5 Exekutivní funkce u schizofrenie (usuzování a řešení problémů)**

Představují samostatnou složku, řídící. Můžeme si je představit jako dirigenta orchestru, kde orchestr je tvořen různými oblastmi kognitivních domén. Exekutivní funkce mají 4 složky: vůle, plánování, účelné jednání a úspěšný výkon. Otázkou exekutivních funkcí je „jak nebo zda“ se dá určitý úkol provádět (Lezaková, 2004). Kognitivní deficity často postihují specifické funkce nebo specifické oblasti. Deficit exekutivních funkcí bývá globální, a postihuje celou řadou aspektů chování, navíc i přímo zasahuje další kognitivní funkce a to v důsledku nedostatečných strategií v přístupu, plánování nebo uskutečnění kognitivních úloh anebo v monitorování těchto úloh. Historicky jsou exekutivní funkce spojovány s vyššími funkcemi prefrontálního kortexu a často jsou synonymem pro termín „funkce frontálního laloku“. V souvislosti se schizofrenií se často považuje deficit exekutivních funkcí za jádrovou složku tohoto deficitu. Podkladem pro toto tvrzení jsou klinické charakteristiky deficitu, jež jsou fenomenologicky podobné těm, které vznikají na podkladě frontálních lézí jako je snížená spontaneita, abulie, mentální rigidita a horší sociální usuzování. Tento předpoklad podporují také vlastní teorie o neurovývojové podstatě onemocnění, které předpokládají manifestaci abnormalit právě v období maturace frontálních částí mozku (Murray a Lewis, 1987; Reichenberg, et al., 2010) a genetické nálezy, které svědčí pro zvýšený počet perseverativních chyb v úlohách WCST u nemocných nositelů genotypu Val-Val (Egan et al., 2001; Ho et al., 2005). Recentní metanalýza, která analyzovala i funkce pracovní paměti jako součásti exekutivy, došla k závěru, že výsledky v úlohách N-back testu ukazují, že pacienti se schizofrenií při řešení exekutivních úlohách sice aktivují stejné oblasti v mozku jako zdraví lidé, avšak dochází u nich k abnormní aktivitě (její redukci) v oblastech dorsolaterálního prefrontálního kortexu, kortexu přední cinguly a mediodorsálních oblastí thalamu (Minzenberg, et al. 2009). Tyto výsledky zároveň potvrzují, že složky exekutivních funkcí nejsou jen doménou prefrontálního laloku. Exekutivním funkcím se přikládá i velký vliv na celkovou úroveň fungování nemocných (Green 1996, Green et al., 2000). Nejvíce používanými testy pro vyšetření pacientů se schizofrenií jsou Wisconsin Card Sorting Test, Stroopův test, Verbální fluence a Test cesty, část B. Při vyšetření funkčními zobrazovacími metodami se exekutivní funkce měří zmíněným N-back testem anebo Stroopovým testem. Elegantně jednoduchým testem je rovněž test bludiště, který je i součástí MCCB baterie.

## 2.4.6 Sociální kognice

V souvislosti se schizofrenií se hovoří o třech konstruktech, které jsou v sociální kognici pacientů deficitní: tzv. „theory of mind“ (vyžadující závěry ohledně duševních stavů druhých), sociální percepce a sociální chápání, atribuční styly a zpracovávání emocí (Green et al. 2008). Deficit ve zpracování emocí může významně přispět k sociální izolaci (Hoekert, 2007). Jak lidé trpící schizofrenií, tak i nemocní s depresivní poruchou mají tendenci špatně zpracovávat emoce, obě skupiny ale přitom jiným způsobem. Je prokázáno, že pacienti se schizofrenií mají významný deficit ve vnímání a vyjádření emoční prosodie (emoční tón hlasu, kterým je něco řečeno) (Hoekerta et al., 2007). Sociální kognice do jisté míry koreluje s výslednými stavy onemocnění, ale specifická dynamika této korelace není dosud jasná (Bowie et al., 2006). K vyšetření sociální kognice MMCB baterie doporučuje jako jeden z nejspolehlivějších testů Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT): Managing Emotions. Nevýhodou testu je jeho kulturní podmíněnost díky níž je málo použitelný v jiných podmínkách, než v těch, ve kterých byl vytvořen.

## 2.5 Neuropsychologické baterie specifické pro schizofrenii

Vedle jednotlivých testů uvedených výše u jednotlivých domén v této části uvádím některé testové baterie specifické pro testování kognitivního deficitu u schizofrenie.

### 2.5.1 The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB)

MCCB je velmi dobrý nástroj pro výzkumné účely, především pokud jde o hodnocení efektivity léčby. Jak uvádím výše (kap. 2.4), jednotlivé subtesty byly vybrány ze stávajících dostupných baterií anebo z jednotlivých neuropsychologických testů na základě toho jak citlivě a nezávisle testují specifickou kognitivní doménu. Nevýhoda MATRICSu tkví v nedostatečné klinické citlivosti. Záměrem MMCB bylo vytvořit konsenzuální baterii, která bude využitelná v klinických studiích. Jedním z určujících faktorů k zařazení testu byla jeho potenciální senzitivita detekovat změnu ve farmakologických studiích. Z tohoto důvodu nebyly do baterie zahrnuté některé kognitivní domény, přestože byly opakovaně potvrzeny jako důležitý kognitivní faktor u schizofrenie, například obecné verbální schopnosti (Green et al., 2004). Zároveň baterie neobsahuje ani některé jiné testy dobře zachycující podobu deficitu, testy u kterých

dochází k velkému efektu nácviku při opakovaném měření, například Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Rey-Osterriethova figura (CFT), Test cesty, část B (TMT).

### **2.5.2 Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)**

BACS (Keefe, et al. 2004), testuje 4 ze 7 kognitivních domén obsažených v MCCB: exekutivní funkce (usuzování a řešení problémů), rychlost zpracování informace, verbální paměť a pracovní paměť. Obdobně jako MCCB, BACS se zaměřuje na opakovaná měření, především pro klinické studie. Baterie je tvořena již existujícími testy: paměťový test učení, opakování čísel, verbální fluence, motorická úloha Token, symboly, a Londýnská věž. Nevýhodou této baterie je potřeba manipulačního materiálu k testování, což činí problémy například při testování u lůžka.

### **2.5.3 Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)**

RBANS (Randolph et al., 1998) byla první baterií vyvinutou pro účely vyšetření neuropsychologického stavu neuropsychiatrických pacientů. Baterie testuje domény krátkodobé a dlouhodobé paměti, jazyka, pozornosti, a jako jedna z mála i vizuoprostorové schopnosti. Nedostatkem této baterie je, že neobsahuje testy na měření exekutivních funkcí.

Inspirovaná trendem MATRICS vznikla i v České republice původní baterie pro vyšetření neuropsychiatrických pacientů (Preiss et al., 2007). Baterie se snaží pokrýt všech 7 kognitivních domén definovaných iniciativou MATRICS. Obdobně jako baterie MATRICS je i česká baterie tvořená z testů pocházejících z jiných baterií anebo z jednotlivých testů na základě jejich dostupnosti fyzické i finanční. Nevýhodou je, že k mnoha těmto testům nejsou k dispozici české normy.

## **2.6 Funkční a sociální výsledné stavy kognitivního deficitu**

Pozoruhodné procento nemocných žije s trvalým funkčním poškozením právě v důsledku kognitivního deficitu. Neuropsychologický výkon predikuje funkční schopnosti, které zároveň predikují úroveň fungování v mnoha oblastech reálného života jako jsou interpersonální vztahy, aktivity v komunitě a pracovní schopnosti. (Green et al., 2004; Bowie et al., 2006). Metaanalýzy jednoznačně prokázaly korelaci mezi



neuropsychologickým fungováním a funkčními výslednými stavy. Tyto nálezy jsou replikované i v longitudinálních prospektivních studiích (Green, 1996, 2000, Green et al., 2004). Nejsilnější vztahy se našly u testů auditivní epizodické paměti, korelující se všemi třemi doménami funkčních schopností. Podobná byla i korelace s exekutivními funkcemi měřenými WCST. Vigilita pozornosti hodnocená pomocí CPT signifikantně korelovala s fungováním v interpersonálních vztazích a pracovními schopnostmi (Green 1996, Green et al., 2000). Při posuzování efektu kognitivního deficitu na funkční výsledné stavy hraje významnou úlohu také symptomatologie. Při hodnocení kognitivního výkonu, symptomatologie a funkčních stavů má na interpersonální vztahy závažnost negativních a depresivních příznaků větší dopad než kognitivní výkon. Na druhé straně fungování v komunitě je přímo ovlivněno kognitivním fungováním. Paradoxní je podíl kognitivních funkcí a symptomů na pracovní dovednosti. Žádný z těchto faktorů nekoreluje samostatně, ale zprostředkovaně přes funkční kapacitu (Bowie et al., 2006). Některé studie však nepotvrzují přesvědčivý vztah mezi funkčními a kognitivními doménami (Evans et al., 2003; Palmer a Jeste, 2006). Funkce rychlosti zpracování se zdá být samostatnou dimenzí v závažnosti onemocnění, korelující se sociálním výsledným stavem, nicméně vzhledem k jejím nízkým prognostickým možnostem v longitudinálních studiích zůstává její úloha nejasná (Jabben et al., 2008). V posledních letech se také studuje korelace mezi sociální kognicí a funkčními výslednými stavy, zatím však podíl individuálních faktorů sociální kognice není uspokojivě objasněn (Bowie et al., 2006).

## **2.7 Možnosti Intervence**

O možnostech nefarmakologické intervence pojednává detailně další kapitola (kap. 3). Zde se zaměřím na farmakologické možnosti zmírnění kognitivního deficitu.

### **2.7.1 Farmakologická intervence**

Vedle rehabilitačních a remediačních strategií při úpravě a kompenzaci kognitivních dysfunkcí se naše pozornost soustřeďuje na prokognitivní efekt farmak standardně užívaných v léčbě schizofrenie (klasická a atypická antipsychotika), léků užívaných v terapii primárních kognitivních poruch, jako je například Alzheimerova demence (kognitiva) a na podávání ostatních látek ovlivňujících hypotetizované etiopatogenetické podklady kognitivního postižení (Mohr, 2006). Až donedávna převládal názor, že klasická antipsychotika jsou méně účinná při ovlivnění kognitivní dysfunkce než nová

atypická antipsychotika (Blyler a Gold, 2000). Některé práce však naznačují, že nízké dávky klasických antipsychotik mohou mít prokognitivní účinky.

Při porovnání efektu haloperidolu v nízké dávce s efektem risperidonu se ukázalo, že oba léky zlepšily kognitivní funkce srovnatelně, a to jak podle clusterů skóru, tak i v globálním skóru baterie neurokognitivních testů (Green et al., 2002). Obdobně Keefe et al. (2004) našli podobný efekt atypického antipsychotika olanzapinu a haloperidolu v nízkých dávkách u nemocných s první atakou psychózy v kompozitních skórech verbální fluence, motorických funkcí, pracovní paměti, verbální paměti a pozornosti. Metaanalýzu placebem kontrolovaných studií srovnávajících kognitivní účinky typických antipsychotik s placebem nebo atypickými antipsychotiky u schizofrenie potvrdily mírné až střední zlepšení na pozornost, řeč, v testech intelektu, paměti a vnímání, pouze mírné byly v exekutivních funkcích a okulomotorických funkcích, zatímco došlo ke zhoršení motorických funkcí kognitivních funkcí. Neprokázal se ani vztah mezi dávkou antipsychotika a kognitivním výsledkem (Mishara a Goldberg, 2004). Prospektivní randomizovaná observační studie CATIE (Clinical Antipsychotics Trial of Intervention Effectiveness) a studie EUFEST (The European First Episode Schizophrenia Trial), našly významné zlepšení kognice i u klasických antipsychotik. U CATIE vedlo podání typického antipsychotika (perfenazin) ke zlepšení, které bylo srovnatelné a v některých parametrech i větší než po olanzapinu, risperidonu, quetiapinu nebo ziprasidonu (Keefe et al, 2007). Studie EUFEST potvrdila stejný efekt všech zkoumaných antipsychotik u pacientů s první epizodou (Davidson et al., 2009). Studie Goldberga a spol. (2007) ukázala, že přestože po 16 týdenní terapii olanzapinem nebo risperidonem došlo k signifikantnímu zlepšení kognitivního výkonu, stejná velikost zlepšení (effect size) byla zaznamenána i u souboru zdravých nemedikovaných dobrovolníků. Tato data podtrhla metodologický problém terapie i remediace kognitivního deficitu, který představuje významný vliv efektu nácviku v kognitivních testech.

Pokud jde o ostatní farmakologické možnosti (Mohr, 2006), pro kognitivní funkce je klíčová dopaminová aktivita v prefrontálním kortexu zprostředkovaná  $D_1$  receptory, což potvrzuje i zlepšení kognitivního výkonu po podání  $D_1$  agonistů. Stimulace dopaminergní transmise je limitní: v nízkých dávkách zlepšuje kognitivní výkon, zatímco ve vyšších může naopak způsobit kognitivní poruchy. Dopaminergní transmise může být ovlivněna i nepřímo přes serotoninový systém: agonisty  $5-HT_{1a}$  nebo antagonisty  $5-HT_2$  receptorů. Významnou roli v kognici hraje také noradrenalin.  $\alpha_{2a}$

selektivní agonisté zlepšují kognitivní výkon, potenciálně slibný efekt na kognitivní funkce mají také selektivní inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu. Při pokusu ovlivnit cholinergní transmissi se ukázaly inhibitory acetylcholinesterázy neúčinné, jinou možnou terapeutickou intervencí je stimulace muskarinových nebo nikotinových receptorů. Kognitivní deficit u schizofrenie lze zlepšit i pomocí stimulace glutamátových N-metyl D-aspartátových (NMDA) a alfa-amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazolepropionových (AMPA) receptorů. Z ostatních experimentálních terapeutických možností lze použít některá stimulans nebo látky modulující imunitní reakci.

Přes povzbudivé výsledky zejména s podáváním nových antipsychotik je ale patrné, že z klinického pohledu je prokognitivní efekt všech dosud dostupných látek málo robustní, a proto je třeba pokračovat v hledání nových terapeutických možností.

## SHRNUTÍ

V této kapitole jsem se zaměřila na charakteristiky kognitivního deficitu u schizofrenie, možnosti detekce deficitu a farmakologické možnosti léčby. Biologické a neuropsychologické koreláty kognitivního deficitu jsou signifikantní. Na základě dosavadních poznatků je zřejmý vliv deficitu na vznik a průběh onemocnění, jakož i na funkční schopnosti a funkční výsledné stavy. Nicméně naše poznání role specifických kognitivních funkcí a jejich dopad na jednotlivé konkrétní aspekty výsledných stavů je stále na počátku. Obdobně vyvstává potřeba vytvořit neuropsychologické baterie s dobrými psychometrickými vlastnostmi, které umožní i kvalitativní hodnocení, především v běžné klinické praxi. Otázkou stále zůstává zda kognitivní deficit, jeho charakteristiky nebo konkrétní domény tohoto deficitu mohou být spolehlivě označeny za endofenotyp schizofrenního onemocnění anebo zda se jedná o endofenotyp více neuropsychiatrických poruch, především psychotických onemocnění. Na základě kognitivních markerů by se eventuálně dala určit vulnerabilita ke schizofrennímu onemocnění.

### 3. KOGNITIVNÍ REMEDIACE U SCHIZOFRENIE

V předešlých kapitolách jsem nastínila problematiku schizofrenního onemocnění a deficitu kognitivních funkcí, který se na toto onemocnění váže. Deficit je prokázán na úrovni biologické, psychologické a sociální. O možnostech ovlivnění kognitivního deficitu farmakologickými prostředky se zmiňuji v předešlé kapitole (2.7.1). V této části se zaměřuji na možnosti nefarmakologického ovlivnění kognitivního deficitu u schizofrenie, především na kognitivní remediaci.

#### 3.1 Vymezení pojmů

Pro lepší přehled se zde pokusím vymezit některé pojmy související s neuropsychologickou rehabilitací. Podle Světové zdravotnické organizace se pod pojmem rehabilitace v širším slova smyslu skrývá cíl znovu dovést pacienta na nejvyšší možnou úroveň, pokud jde o fungování fyzické, psychické a sociální. Rehabilitace obecně zahrnuje všechny dostupné prostředky potřebné k redukci vlivu zneschopňujících podmínek, a umožňující postiženým lidem dosáhnout optimální úrovně sociální integrace (WHO, 2008).

V souvislosti s kognitivním deficitem u schizofrenie se často se v literatuře vedou spory o tom, zda naše práce s pacientem se dá nazvat rehabilitací anebo zda jde o remediaci (Wykes, 2000).

Pojmy remediace a rehabilitace rozlišují W. Spaulding et al. (1998). Rehabilitací se rozumí minimální úroveň podpory pro pacienty s cílem dosáhnout nejvyšší úrovně soběstačnosti v každodenním životě. Rehabilitace může probíhat pod supervizí a snaží se o readaptaci člověka do společnosti vytvářením smysluplné aktivity. Cílem rehabilitace není tedy vyléčit, ale poskytovat podporu, zaměřit se více na silné stránky. Remediace znamená „náprava“. K nápravě dochází poté, co se během terapie rozvinou nové dovednosti, které nahradí nebo kompenzují deficitní procesy; ke zlepšení dochází i díky facilitaci spontánního procesu obnovení funkcí. Tyto změny by měly být trvalého charakteru. Cílem remediace je tedy funkce napravit, nikoliv je vrátit do premorbidního stavu. Rehabilitace se zaměřuje na silné stránky, zatímco remediace se snaží posílit i ty slabé. Při remediaci se uplatňují kognitivní tréninkové a opakované tréninkové programy.

**Kognitivní a neuropsychologická rehabilitace** jsou pojmy, které se často používají jako synonyma. Jde o intervenci, při které pacient a jeho rodina spolupracují s odborníky na obnovení nebo kompenzaci kognitivních deficitů s cílem zlepšit pacientovu každodenní výkonnost. Vlastní **neuropsychologická rehabilitace** je součástí celkové rehabilitace pacienta s kognitivním deficitem a má multidisciplinární rozměr. Spolupracují při ní odborníci z různých oblastí: neurologie, psychiatrie, psychologie a neuropsychologie, fyzioterapie, logopedie, sociální práce, pracovní terapie a ošetřovatelství. Zaměřuje se na prostředí mimo nemocnici, zejména na rodinu. Důležitou součástí neuropsychologické rehabilitace by měla být i psychoterapie, včetně rodinné. Pro nemocné s emocionálními a behaviorálními obtížemi jsou velice přínosné některé techniky kognitivně-behaviorální terapie (KBT), zejména pokud se u nich vyskytují příznaky depresivní, úzkostné nebo známky posttraumatické poruchy. KBT je také vhodná pro kontrolu emocí, progresivní relaxaci, při řešení sexuálních a manželských problémů, zvládnání bolesti (Carpenter a Tyerman, 1999).

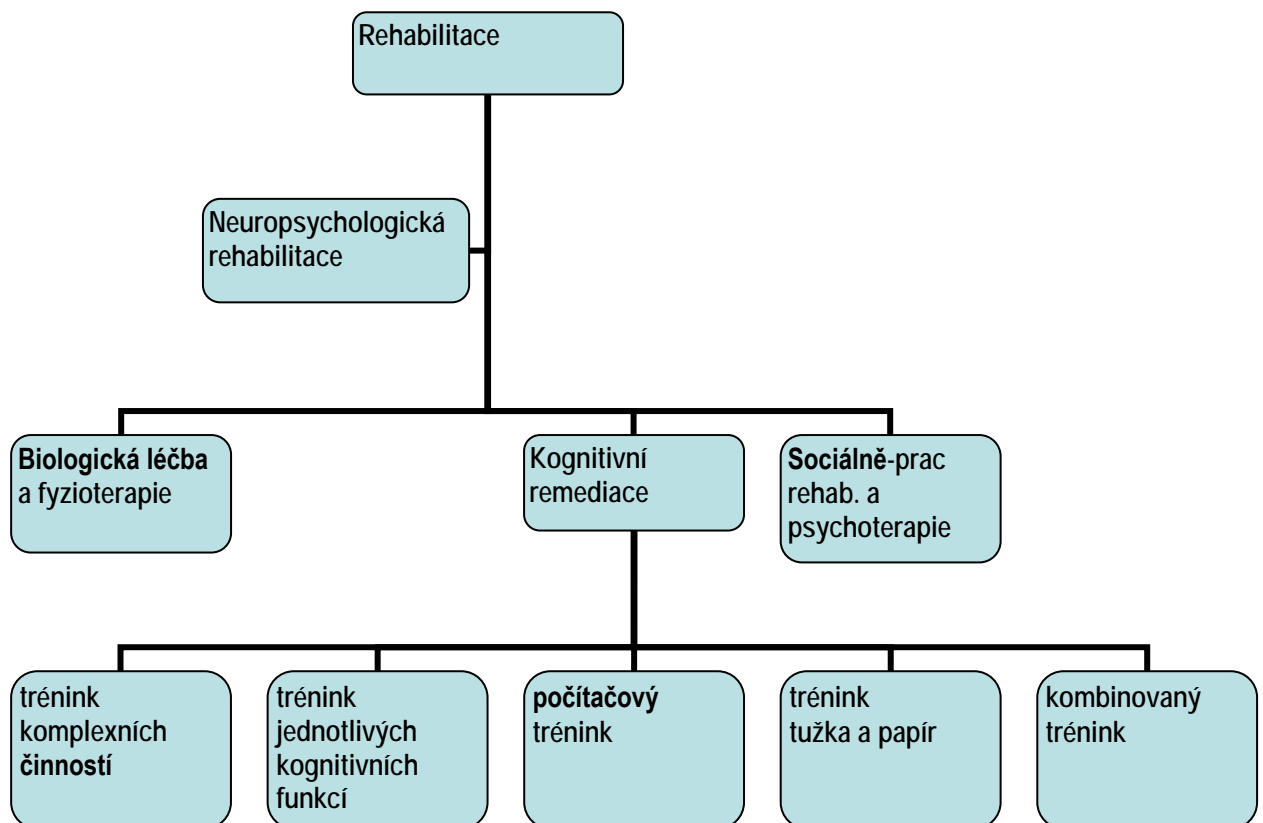
Termíny, které se někdy nesprávně zaměňují, jsou kognitivní rehabilitace a kognitivní trénink (také znám jako kognitivní retrénink). **Kognitivní rehabilitace** spadá pod neuropsychologickou rehabilitaci a zaměřuje se na ovlivnění kognitivního deficitu v rámci celkové rehabilitace. Pojmy kognitivní trénink a kognitivní rehabilitace rozlišují a definují Diamant a Vašina (1998). Pod pojmem **kognitivní trénink** se rozumí opakovaný nácvik, systematická snaha zlepšit přetrvávající poruchy intelektuální činnosti, které interferují se zpracováváním informací na určité úrovni. **Kognitivní rehabilitace** je širším pojmem, jejím cílem je funkční přizpůsobení se (adaptace) na aktivity každodenního života. Souhrnem můžeme citovat Diamanta a Vašinu (1998), podle kterých kognitivní trénink tvoří důležitou část kognitivní rehabilitace pacienta a ta opět tvoří součást celkové rehabilitace. Graf 1, upraven podle M. Rodriguez (2006), zjednodušeně zobrazuje základní rozdělení rehabilitace a kognitivní remediace.

T. Wykes (2000) navrhuje v souvislosti s kognitivním deficitem u schizofrenie nahradit pojem kognitivní rehabilitace termínem kognitivní remediace a to proto, že cíle přístupu jsou shodné s cíli remediace. Neuropsychologická rehabilitace a kognitivní remediace jsou terapeutické intervence, které splňují obdobná obecná kritéria jako psychoterapie, farmakoterapie a jiné léčebné přístupy, a to tím, že:

- opírají se o teoreticko-metodologický rámec,
- přihlíží k individuálním požadavkům nemocného,
- mají určitou pravidelnost a přetrvávající efekt,

- jsou efektivní zejména v praktickém životě (tzv. efekt generalizace).

**Kognitivní remediační terapie pro schizofrenii** byla v roce 2010, v průběhu workshopu ve Florencii v Itálii, odborníky na kognitivní remediaci konsensuálně definována jako intervence založená na behaviorálním tréninku, který je zaměřen na zlepšení poznávacích procesů s cílem trvanlivosti a generalizace (Wykes et al., 2011). Většina kognitivních, na schizofrenii zaměřených remediačních přístupů, se snaží cílit na všechny domény definované iniciativou MATRICS (viz kap.2.4) a to buď přímo anebo efektem generalizace.



Graf 1: Základní rozdělení rehabilitace a kognitivní remediace (upraveno podle Rodríguez, 2006)

### 3.2 Neuroplasticita

Pomocí učení a paměti, vnímání, kognice a motorické zkušenosti se mozek adaptuje na všechny měnící se okolnosti v prostředí a formuje neuronální síť (Johansson, 2004).

Díky neuroplasticitě se realizuje celoživotní potenciál mozku přizpůsobovat se strukturálně i funkčně novým podnětům, reorganizovat neuronální cesty pod vlivem zkušeností a měnit se v odpověď na funkční i organická poškození (Wieloch a Nikolich, 2006). Možnosti nervových buněk mozku stavět, přestavovat, rušit a opravovat svou tkáň je založena zejména na učení se novým zkušenostem (Gage, 2002). V tomto směru hrají klíčovou roli podnětově bohaté prostředí, učení a aktivní mentální činnost (Huttenlocher a Peter, 2002; Trojan a Pokorný, 1999). E. Gould (1999) uvádí, že komplexnost prostředí usnadňuje proces učení a aktivuje funkce hipokampu. Úlohy zaměřené na asociativní učení zvětšují hipokampální objem, podporují tvorbu kmenových buněk, přežívání nových neuronů a jejich integraci do existujících okruhů. Větší počet vzájemně souvisejících stimulů podporuje reparaci buněk a neuronálních sítí. Pro zlepšení kognitivních schopností je však zapotřebí aktivní, dlouhodobé, intenzivní a vědomé činnosti (Johansson, 2004). Pouhé vystavení podnětům, bez procvičování jednotlivých kognitivních funkcí a samostatné aktivní činnosti, k žádoucím výsledkům nevede (Gage, 2002). Neuroplastický proces může probíhat na různých úrovních a projevovat se v širokém časovém rozpětí, od milisekund až po roky. Nervové buňky prodlužují a košatí své výběžky, spojují se v nových a nových synapsích, včleňují se do systémů. Již vzniklé neuronální okruhy mění svůj tvar. Poznatky moderních neurověd potvrzují, že dochází nejen k vývoji nových axonů u zbylých neuronů a formování nových synaptických spojů, ale i ke zrodu nových neuronů. K tomu dopomáhají multipotentní nervové kmenové buňky a růstové faktory, které jsou v lidském mozku v menším množství zachovány až do dospělosti a jsou potencionálním zdrojem buněk nových, náhradou za ty, jež se ztratí v důsledku poranění nebo onemocnění (Kulišťák, 2003; Johansson, 2004). Ačkoliv nejvyšší schopnost plasticity má mozek mladý, je prokázáno, že je zachována i v dospělosti, až do stáří. Podle předpokladu, že široká a intenzivní aktivace nervových systémů v rámci zpracovávání informace může stimulovat nervové prostředí a formovat pro zlepšení jeho fungování (neuroplasticita), by se dalo očekávat, že intenzivní aktivace v kognitivně deficitních oblastech u pacientů se schizofrenií povede k všeobecnému a trvalému funkčnímu zlepšení. Právě z této základní premisy se vyvinula většina kognitivních strategií.

### **3.3 Přístupy, strategie, modely**

Na počátku každé remediace stále zůstává podrobné neuropsychologické vyšetření, které je nejen klíčové pro cílené plánování remediálních postupů, ale slouží i pro



informaci a edukaci pacienta a jeho rodiny. Pomáhá také při hledání nových pomůcek usnadňujících každodenní život pacienta. Součástí neuropsychologického vyšetření pro účely remediace by mělo být i klinicko-psychologické vyšetření (zaměřené na osobnost, emoce, aktuální psychopatologii).

Podle většiny autorů musí kognitivní remediace splňovat určitá kritéria, bez kterých se nelze obejít (Mateer, 2003; Wykes, 2000; Diamant a Vašina, 1998). Tato kritéria mají univerzální platnost bez ohledu na etiologii kognitivního deficitu. Základem je teoreticko-metodologický model opírající se o metody, strategii a přístupy, bez něhož nelze remediaci vůbec zahájit (viz níže). Obecné neuropsychologické principy každé kognitivní intervence lze shrnout v tab. 4, příloha. Tyto principy nejsou pro kognitivní remediaci u schizofrenie specifické, ale do určité míry určují její charakter.

Důležitou otázkou při kognitivních intervencích je kde, kterou funkcí začínat (Kulišťák, 2003). Začít „shora“ znamená jít od komplexních činností a tím ovlivnit jednotlivé kognitivní funkce. Další možností je naopak začít trénink „zdola“ tím, že se zaměříme na nácvik jednotlivých kognitivních funkcí, jako jsou bdělost, pozornost, vnímání, paměť, řeč, myšlení a řešení problémů a postupně postupujeme ke komplexnějším činnostem. Většina rehabilitačních programů staví na přístupu „zdolanahoru“. Pokud budeme chápat koncept psychické činnosti v rámci modelu zpracovávání informací, tak si lze představit, že rehabilitaci postihujeme několik funkcí najednou, ale na rozdílné úrovni. K vysvětlení této úvahy slouží model od Diamanta a Hakkaarta (1998; in Diamant, Vašina, 1998) (viz tab. 5 příloha).

Současné přístupy kognitivní remediace u schizofrenie jsou zaměřené laboratorně anebo klinicky (Wykes, 2000). Ty první jsou zacíleny na zlepšení v testových úlohách. Druhé, klinické programy, se zaměřují i na generalizaci efektu do každodenního života. Remediační programy pro pacienty se schizofrenií se dají také rozdělit do 3 skupin podle zvoleného přístupu: programy s cílem posílení kognice, kompenzatorní programy a programy využívající počítače (Pilar et al., 2010). V této práci se zaměřuji na programy k posílení kognice a na programy využívající počítače. Pro remediaci u schizofrenie je zásadní schopnost využívat při cvičení metakognici (Wykes, 2011)

### **3.3.1 Programy k posílení kognice**

Cílem těchto programů je trénování a obnova kognitivních funkcí. Jsou zaměřeny na odstranění defektů, s cílem učení a především znovunaučení toho, co člověk uměl předtím, víceméně stejným způsobem jakým postupoval dříve. Trénink je založen na

výsledcích laboratorních testů jejichž cílem je zlepšit specifické schopnosti v oblastech, jako je vnímání nebo paměť (Green, 2009). Zde uvádím přehled programů zařazených do této skupiny.

### **3.3.1.1 Cognitive Remediation Therapy (CRT)**

Program vyvinula T. Wykes se spolupracovnicí na základě původního australského programu od Delahunty a Morrice (1996). Původní programy, tzv „Newcastleské“ byly zaměřené na exekutivní deficit u schizofrenie. Delahunty a Morrice od roku 1988 pracovali na 3 různých programech. První používal upravenou verzi Integrované psychologické terapie schizofrenie (IPT; viz níže), měl 4 moduly, s frekvencí jedna hodina 4x týdně, celkem po dobu dvou týdnů. Souběžně probíhala i rodinná psychoedukace. Rodinní příslušníci a pacienti v závěru společně absolvovali IPT modul pro řešení problémů. Druhý program se jmenoval Computer-assisted program a spočíval v počítačových cvičeních. Autoři pro tyto účely zvolili Bracyho program PSSCogRehab (podrobnější popis viz: kap. emp. části 3.3; příloha 2 v emp. části). Oba programy prokázaly zlepšení v testech inteligence, ale stále nedokázaly zlepšit schopnosti plánování a kognitivní flexibility. Za tímto účelem vyvinuli další program, se 3 moduly: modul kognitivní flexibility, modul pracovní paměti a modul plánování. Ten se stal základem pro moderní program Cognitive Remediation Therapy (CRT).

Současný CRT si klade za cíl dosáhnout nejen změny specifických kognitivních procesů, ale také klade důraz na metakognici (viz 3.3.3). CRT se soustřeďuje více na formu než na obsah myšlení za účelem zlepšení myšlení jako hlavního terapeutického výsledku. CRT využívá přístup shora-dolů a k jeho cílům patří zvýšení kapacity a efektivnosti kognitivních funkcí, trénink globálních a přenosných kognitivních schémat, zlepšení metakognice, zvýšení motivace, generalizace dovedností a využívání sociální podpory. Program se skládá ze tří modulů: kognitivní shift modul, paměťový modul a modul plánování (Wykes a Reeder, 2005). Důkazy o jeho účinnosti jsou nejednotné a zdá se, že efektivita závisí na jednotlivých součástích výcviku, které jsou v konkrétním případě použity. Největší uplatnění nachází v podpoře kognitivních a motivačních dovedností potřebných ke zvýšení funkčních schopností v rámci rehabilitačního procesu u schizofrenie. Program prokázal specifické pozitivní efekty v porovnání s jinými psychosociálně zaměřenými programy (Wykes et al., 1999, 2003)

### **3.3.1.2 Cognitive Enhancement Therapy (CET)**

Dalším programem je Cognitive Enhancement Therapy (CET) autorů Hogartyho a Fleshera (1999), který má dvě fáze. Zpočátku využívá počítačový trénink a v pokročilejší fázi skupinový přístup zaměřený na rozvíjení kognitivních schopností a sociálních dovedností. Program se sestává z asistované počítačové rehabilitace, tréninkových skupin sociální percepce a sociálních dovedností, podpůrných skupin a psychoedukačních setkání pro lepší zvládnání nemoci (Hogarty a Flesher, 1999; Wykes a Reeder, 2005). K počítačovému tréninku CET využívá moduly Bracyho PSSCogReHab v kombinaci s dalšími počítačovými programy. V nácviku sociální percepce a dovedností CET vychází z Roderovy integrované terapie (viz dále). Ověřující studie (Hogarty et al., 2004; Hogarty et al., 2006) prokázaly zrychlení procesu zpracování informací, zlepšení verbální paměti a řešení problémů. Navíc tento program ukázal i neuroprotektivní účinky (Eack et al., 2010).

### **3.3.1.3 Integrated Psychological Therapy for Schizophrenia (IPT)**

Integrovaná psychologická terapie schizofrenie (IPT) (Brenner et al., 1996; Roder et al., 2006) je jedním z nerozšířenějších programů a bývá využíván buď v kompletní verzi anebo v modifikované podobě v rámci jiných programů. Program IPT je založen na teoretickém předpokladu, že existuje úzký vztah mezi základními kognitivními deficity a funkčními deficity pacienta. Terapie je skupinová a skládá se z pěti podprogramů: kognitivní diferenciaci, sociální percepce, verbální komunikace, sociální dovednosti a interpersonální řešení problémů. Tyto programy jsou hierarchicky organizovány tak, aby bylo dosaženo optimální účinnosti. Základní kognitivní dovednosti jako jsou koncentrace, tvorba konceptů, schopnosti abstrakce, schopnost vnímání a paměť musí být trénovány dříve než se začne s nácvikem sociální dovednosti. Efektivita programu se jeví být především ve zlepšení kognitivních funkcí a v pozitivním efektu tréninku kognice na sociální výsledný stav (Spaulding et al., 1998)

### **3.3.2 Počítačové programy**

Kromě klasických postupů tréninku kognitivních funkcí formou tužka-papír, manipulačních úloh a skupinových her se v současné době pro rehabilitaci kognitivních funkcí stále více využívají počítačové programy jako např. americký PSS CogReHab (Bracy, 1998) vycházející z teorie zpracování informace (Kulišťák, 2002; Rodriguez et al., 2002; 2004). Pracuje se s nimi jako se samostatnou metodou (v rámci laboratorních přístupů) nebo v kombinaci s jinými technikami. Počítačové neurorehabilitační softwary

nabízí cvičení, která umožňují specifický i obecnější trénink poškozených funkcí. Jejich výhodou je komplexnost, flexibilita v nastavení obtížnosti cvičení, možnost přesné a rychlé zpětné vazby a schopnosti dlouhodobě uchovávat a statisticky zpracovávat data (včetně porovnávání jednotlivých výsledků a trendů vývoje v čase), herní charakter, flexibilitu a rozmanitost (Kulišťák, 2003).

V laboratorních podmínkách aplikace počítačového programu PSSCogRehab prokázala nejen zlepšení kognitivních funkcí v porovnání s komplexnějšími přístupy, ale i generalizační efekt v rámci kognitivní domény pracovní paměti (Rodriguez et al., 2010). Otázka porovnání účinnosti tréninku prováděného metodami tužka–papír s nácvikem prostřednictvím počítačů a specializovaných softwarů určených pro neurorehabilitaci zůstává prozatím stále otevřená. V přehledové práci zabývající se tréninkem kognitivních funkcí u pacientů se schizofrenií (Twamley et al., 2003) shromáždili autoři šestnáct studií. Sedm z nich vycházelo z metody tužka–papír, devět probíhalo na počítačích. Z hlediska úspěšnosti těchto tréninků se zjistilo, že materiál, se kterým se pracuje, nehraje až tak významnou roli. Ze sedmi studií tužka – papír jich bylo šest úspěšných a z devíti počítačových studií bylo rovněž šest efektivních. I na základě výsledků tohoto výzkumu je pravděpodobné, že nejvýznamnější roli mohou hrát přístup k tréninku a jeho strategie (např. orientace na postup řešení versus opakovaný nácvik dovedností), což ostatně dokumentují i jiní autoři (např. Medalia a Richardson, 2005; McGurk et al., 2007, Wykes et al., 2011). Meta-analýzy ukázaly na signifikantní velikost účinku (effect size) při tréninku verbální paměti za použití mnohahodinového drilování („drill and practice“). To naznačuje, že počítačová remediace v dostatečně velké „dávce“ představuje výnamný přístup v remediaci u schizofrenie (McGurk et al., 2007). Ostatně to potvrzují i výsledky studií, kdy při 12měsíčním tréninku kognitivních funkcí pomocí počítačů (s využitím především modulů Bracyho PSS CogRehab), v porovnání s tréninkem se stejným paradigmatem pod vedením klinika se obě skupiny zlepšily stejně ve všech kognitivních doménách, s výjimkou domény pracovní paměti, kde skupina trénovaná na počítači dosáhla signifikantně lepších výkonů (Kurtz et al., 2007). Tyto výsledky ukazují na výhodu počítačových programů při trénování všech paměťových složek. Pro přehled studií využívající počítačový trénink viz tab. 6 v příloze.

### **3.3.2.1 The Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remedation (NEAR)**

Tento program vytvořili A. Medalia a její kolegové v roce 2002 (Medalia a Freilich, 2008). Program byl vytvořen speciálně pro psychiatrické pacienty a je ve své podstatě vzdělávací činností, učením. Obsahuje základy vzdělávacích principů, které posilují učení tak, aby úkoly byly příjemné a přesvědčivé. Program se skládá z různých cvičení, kde jsou kognitivní úlohy součástí širšího kontextu. Rovněž tento program prokázal ve studiích dobré výsledky (Choi a Medalia, 2005; Medalia a Richardson, 2004).

### **3.3.3 Metakognice**

Metakognitivní strategie nejsou zaměřeny přímo na výsledek, ale spíše na proces, který k tomu výsledku vede. Zdůrazňují motivace pacienta a dispozice pro rozvoj osobnosti. Podporují aktivní úsilí ke zkoumání, kladení otázek, odpovídání, třídění, a znovuzpracování úloh a postupů k jejich řešení. Terapeut zasahuje pacientovi do procesu kognice, reguluje tyto činnosti a přeměrovává je k vyšší reflexi, zlepšení sebepoznání, k reflexi strategií a metod učení. Tyto zásahy se optimálně uskutečňují postupně, na základě pacientových schopností auto-regulace, sebe-monitorování, sebehodnocení a instrukcí sebe samotného (Wykes, 2000). Například na začátku tréninku exekutivních funkcí jsou pacienti směřováni k rozpoznání bazálních kroků vedoucích ke spolehlivému výkonu pomocí odhadu úrovně obtížnosti úlohy, nacházení strategie k efektivnímu řešení a odhadu času potřebného ke splnění úkolu. Pacient během tréninku dostává zpětnou vazbu na základě zvolené strategie nebo chyb a terapeut pomáhá pacientovi v hledání lepšího postupu. Později terapeut přenechává iniciativu pacientovi a jen upozorňuje na možné limitace postupu zvoleného pacientem.

## **3.4 Měření efektivity**

Do 90. let 20. století panoval obecně názor, že zhoršený výkon v neuropsychologických testech u nemocných schizofrenií je důsledkem specifických mozkových lézí. Podle tohoto postulátu byl výkon relativně stabilní v čase (nepodléhal ani efektu nácviku) a zůstával neměnný i po tréninku (Weinberger, 1998). Z této perspektivy byly názory na možnosti remediace deficitu velmi pesimistické.

Kognitivní remediace vychází ze dvou základních premis: kognitivní funkce jsou u schizofrenie narušeny a tyto funkce je možné zlepšit pomocí psychologických metod, tréninkem.

### **3.4.1 Základní otázky efektivity**

Dnes disponujeme celou řadou možností jak měřit a porovnávat efektivitu různých přístupů. Nicméně s hledáním efektivity souvisí další otázky, které se týkají jak samotné remediace, tak ekologické validity a finančních dopadů. Tyto otázky lze sumarizovat následujícím způsobem:

#### **3.4.1.1 Jak dlouho efekt kognitivní rehabilitace přetrvává?**

Studie ukazují zlepšení v kognitivních proměnných jak po krátkém (např. 10 sezení; Bark et al., 2003) tak po dlouhém (1 rok; Greig et al., 2007) kognitivním tréninku. Fiszdon et al. (2004) porovnávali výkon pacientů v paradigmatu pracovní terapie a kognitivní remediace s výkonem lidí absolvujících pouze pracovní terapii. Pacienti, kteří měli za sebou i kognitivní trénink dosáhli většího zlepšení, podobně jako v jiných studiích (Wykes et al., 2007). Tito pacienti zároveň nevykazovali zhoršení v některých neuropsychologických testech (digit span) po dobu šesti měsíců po ukončení rehabilitačního programu. Z toho autoři usuzují na dlouhodobou délku trvání efektu rehabilitace, i když zároveň zdůrazňují, že tyto nálezy neplatí pro všechny kognitivní oblasti (Fiszdon et al., 2004; 2005). Další autoři uvádějí dokonce roční přetrvávání efektu rehabilitace, přičemž jako hlavní proměnnou pro udržení tohoto efektu uvádějí bezprostřední vylepšení rychlosti zpracování a dalších pozornostních determinant během tréninku (Hogarty et al., 2006), anebo zlepšení v pracovní paměti a exekutivních funkcích (Greig et al., 2007). Vzhledem k nedostatečnému množství studií sledujících dlouhodobé efekty remediace nebyla otázka přetrvávání efektu ještě zpracována v metaanalýze.

#### **3.4.1.2 Jaké jsou prediktory úspěšné kognitivní rehabilitace?**

Ne všichni pacienti profitují z tréninku kognitivních funkcí. Na schopnost těžit z tréninku kognitivních funkcí, tedy schopnost přenést naučené dovednosti do netrénovaných úloh, má pravděpodobně vliv úroveň premorbidní inteligence a míra její deteriorace na počátku tréninku. Pacienti s nejvyšším stupněm deteriorace intelektových schopností jsou ti, kteří mají podle výzkumníků také největší potíže s využitím toho, co se naučili při neurokognitivní remediaci (Fiszdon et al., 2006). Vedle kognitivních proměnných jako je dobrá pozornost nebo bezprostřední paměť, hrají při úspěšné remediaci roli také motivační faktory a nastavení dobré spolupráce (např. nízký skóre hostility v PANSS u pacientů s normalizovaným kognitivním výkonem). Jako

nevýznamné se na druhou stranu ve stejné studii ukázaly proměnné týkající se chronicity onemocnění, jako je délka onemocnění, počet hospitalizací apod. (Fiszdon et al., 2005). Motivaci jako důležitý faktor pro benefit z tréninku potvrzují i další autoři v rozsáhlé studii zaměřené na možné prediktory úspěchu kognitivní remediacce. Motivaci odečítají z pravidelné docházky a u lidí, u kterých došlo k normalizaci kognitivního výkonu, se ukazuje, že docházeli do programu významně pravidelněji než ti, kteří se nezlepšovali. Tito autoři zároveň zjistili, že lidé s pozdějším začátkem onemocnění více profitovali z remediacce. Také některé tréninkové proměnné, jako je jeho intenzita, hrají roli v pozdější úspěšnosti programu, nácvik s vyšší intenzitou, jinými slovy pravidelnější, obvykle vede k žádanému cíli. V poslední řadě zmiňují autoři také roli terapeuta nebo tréninkového asistenta, ke zlepšení došlo nejvíce u pacientů trénovaných terapeutu s postgraduálním vzděláním (PhD level clinician; Medalia et al., 2005). Recentní metaanalytická studie prokázala, že délka a metoda tréninku, počet hodin, věk, samotná symptomatologie, ani skutečnost zda pacienti jsou nebo nejsou hospitalizováni nemá vliv na zisk z remediacce (McGurk et al., 2007; Wykes et al., 2011). Již po 5-15 hodinách remediacce lze zaznamenat její krátkodobý efekt na kognici. Otázkou zůstává, zda krátké tréninky mají na kognici dlouhodobý efekt. Je zřejmé, že minimálně k tréninku paměti je potřeba dlouhodobá a intenzivní intervence. Doporučuje se dodržovat stejné zásady léčby, které se využívají při léčbě farmakologické (pravidelnost, intenzita, dávkování, apod.) (Wykes a Reeder, 2005)

#### **3.4.1.3 Koho, které pacienty a kdy, v jaké fázi onemocnění zařadit?**

Většina prací zaměřených na neurokognitivní remediaci pracuje s pacienty, kteří se pro psychotické onemocnění léčí dlouhou dobu, např. v jedné z prvních studií T. Wykesové et al. (2002) byla u dvou třetin participantů délka onemocnění delší než 10 let. Často se tedy jedná o pacienty s chronifikovanou formou nemoci. Nověji se objevují práce, ve kterých se kognitivní funkce úspěšně ovlivňují i u pacientů na začátku kariéry nemoci (Wykes et al., 2007). Metaanalytická studie nenašla signifikantní souvislost mezi délkou onemocnění a ziskem z tréninku (McGurk, 2007; Wykes, 2011). Nicméně některé výsledky naznačují, že existuje určitý trend co se týče chronicity a věku (nad 65 let), který může mít vliv na interpretaci efektivity (McGurk, 2007; Wykes a Hudy 2009). Otázkou zůstává do jaké míry u mladých pacientů děláme vlastní rehabilitaci a do jaké míry napomáháme samouzdravnému procesu. Dalším aspekt se týká funkčního deficitu. Je zřejmé, že pacienti s větším iniciálním funkčním deficitem při vstupu do programů

vykazují větší profit z tréninku a dochází u nich ke zvýšení zaměstnanosti (Wykes a Huddy, 2009)

#### **3.4.1.4 Jaká je finanční návratnost?**

Podle analýzy A. Pately a spol. (2010) střednědobá 14-týdenní kognitivní remediace nezvyšuje náklady na zdravotní péči. Skupina absolvující kognitivní remediaci prokázala zlepšení v pracovní paměti a následně i lepší fungování. S tím jsou v souladu i nálezy J.P. Lindenmayera, podle nichž úspěšná remediace umožňuje i chronickým pacientům návrat do pracovního zařazení, byť jen na úrovni chráněného zaměstnání (Lindenmayer et al., 2008). Efektivnější z hlediska finanční návratnost se zdají být komplexní programy kombinující trénink kognitivních funkcí s psychiatrickou rehabilitací (Gerig, 2007) K definitivnímu posouzení skutečné finanční efektivity remediálních programů jsou zapotřebí longitudinální sledování a farmakoekonomické studie.

#### **3.4.1.5 Jaký je efekt generalizace?**

Základním cílem kognitivní rehabilitace, stejně tak jako u všech terapeutických intervencí, je schopnost její generalizace, kdy očekáváme, že to co se pacient učí se musí projevit v každodenních činnostech, v jiném kontextu (Ben-Yishay a Diller, 1993). Zlepšení následující po remediaci kognitivních funkcí je obvykle reflektováno v lepší sociální výkonnosti a ve zlepšení některých symptomů. Dá se i diferencovat mezi generalizací, schopností použít nově naučené strategie v nových situacích a přenosem učení, což je nácvik dovedností použitelný ve specifických situacích. V zásadě lze hovořit o 3 úrovních transferu:

- přenesení nabyté dovednosti do alternativní úlohy,
- přenesení nabyté dovednosti do úlohy poněkud odlišné,
- přenesení zkušeností z tréninku do praktického života.

Očekávání ohledně generalizace by měla být zřejmá od počátku rehabilitace a remediace a měla by specifikovat konkrétní funkční výsledky (Ben-Yishay a Diller, 1993).

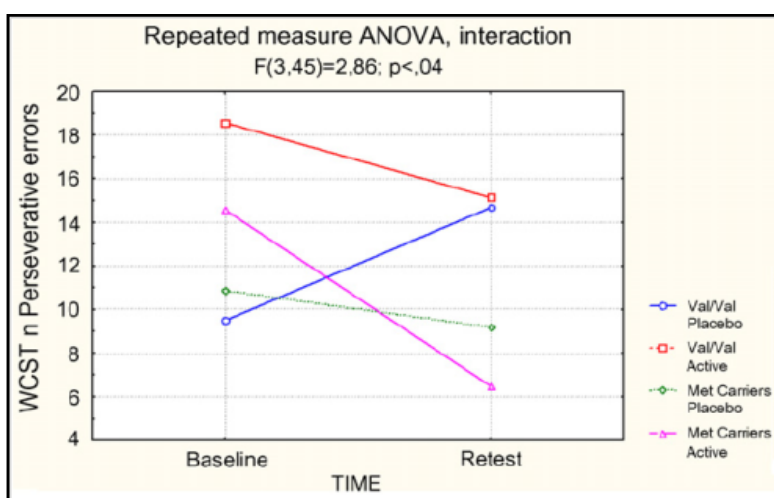
Efekt generalizace u studií efektivity remediace u schizofrenie se se týká všech úrovní transferu, jak přenesení do alternativní nebo jiné úlohy, s dobrými výsledky zejména v úlohách pracovní paměti (Rodriguez, et al. 2004; 2010), tak i přenesení zkušeností do praktického života. V tomto ohledu jsou nejdůležitějšími indikátory efektivity funkční a sociální výsledné stavy. Podle metaanalýz dosahuje nejlepšího



efektu remediace na funkční výsledné stavy kombinace programu kognitivní remediace s psychiatrickou rehabilitací, čili komplexní program péče (McGurk et al., 2007; Wykes et al., 2011). Avšak zdá se, že rovněž samotné intenzivnější počítačové trénování kognitivních funkcí pomocí metakognitivních cvičení má podobně signifikantní efekt na sociální fungování i bez účasti komplexní péče. (Wykes, 2011; Subramaniam et al., 2012). Některé studie prokázaly navíc i významný efekt kognitivní remediace na negativní, depresivní a úzkostné symptomy (Eack et al., 2009; Wykes et al., 2011).

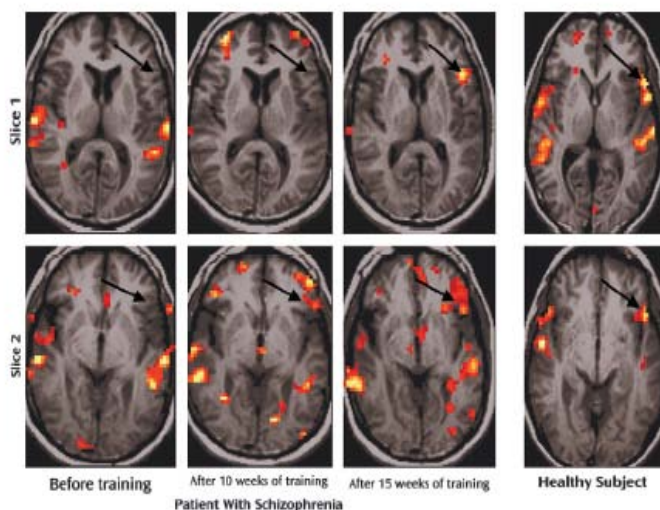
### 3.4.2 Biologická rovina efektivity

Na úrovni *genetické* recentní zpráva svědčí pro vliv funkčního polymorfismu, Val158Met genu pro COMT u schizofrenie, a to především v souvislosti s kognitivním výkonem, kognitivní flexibilitou a pracovní pamětí. M. Bosia se spolupracovníky (2007) prokázali souvislost mezi COMT Val/Met polymorfismem a efektem kognitivní remediace (viz obr. 4). V souboru 50 pacientů s chronickou schizofrenií analyzovali genotyp COMT Val158Met. Pacienti byli randomizováni do dvou skupin, obě skupiny se zúčastnily běžné rehabilitace, ale pacienti z experimentální skupiny absolvovali navíc specifické kognitivní cvičení deficitních funkcí. K analýze byly skupiny rozděleny do čtyř podskupin. Podle genotypu (Val/Val vs Met nositelé) a podle typu intervence (placebo vs aktivní). Výsledky ukázaly, že nositelé Met se oproti homozygotům Val/Val v aktivním tréninku signifikantně zlepšili v kognitivní flexibilitě.



Obr. č. 4: Vliv genotypu COMT (Val158Met polymorfismus) na účinnost kognitivní remediace u schizofrenie (N=50, 3 měsíce) (Bosia et al., 2007)

*Na úrovni neurofyziologické* je stále co ověřovat. Aktivace mozku v jedné kognitivní úloze je ovlivněna mnoha faktory a také se liší ve způsobu jakým je úkol prováděn. Například vyšetření SPECT, kterým se sledoval výkon při úloze verbální fluence u dvou pacientů se schizofrenií, ukázalo různé způsoby aktivace mozku v závislosti na zvolené myšlenkové strategii. Proband, který si vybavoval co nejvíce slov a zároveň měl zvýšený výskyt chyb, aktivoval temporální lalok, zatímco proband, který omezil svůj výkon, aby co nejméně chyboval, aktivoval oblasti přední cinguly (Wykes, 1998). Kromě toho se aktivace mozku při stejném úkolu může lišit ve dvou různých časových obdobích. Ve studii fMRI se při úloze pracovní paměti (2-back test) ukázal rozdíl při aktivaci v průběhu času jak u vzorku pacientů s chronickou schizofrenií, tak i u zdravých kontrol. Zatímco se u kontrolních jedinců aktivita snížila při výstupu, nemocní po remediaci vykazovali větší aktivitu. Tento rozdíl bývá interpretován samotnou podstatou funkce pracovní paměti, která vyžaduje určitou strategii. Pokud je strategie již nalezena, při příštím podobném úkolu ji mozek tolik nepotřebuje aktivovat, neboť už strategii zná (Wykes et al., 2002). Takové předučující artefakty je nutno brát v potaz při plánování intervence a při interpretaci její efektivity. Nicméně po odečtení vlivu těchto faktorů bylo na základě vyšetření pomocí SPECTu (Penadés et al., 2002) a fMRI opakovaně prokázána při zlepšení v testech verbální pracovní paměti a normalizace aktivace inferiorního frontálního kortexu po kognitivním tréninku (Wexler et al., 2000; Wykes et al., 2002; Wexler a Bell, 2005) (viz obr. 5) a v testech prostorové pracovní paměti v oblastech levo-frontálního gyru, cingulárního gyru a nižších oblastech parietálního laloku (Bor et al., 2011). Otázkou zůstává zda takové zlepšení bude poznatelné i po delším časovém úseku. S. Eack et al. (2010) prokázali neuroprotektivní efekt remediace na ztrátu šedé hmoty. Během dvouletého sledování s každoročním MRI měřením, na souboru 53 pacientů v časně fázi onemocnění s prokázaným kognitivním deficitem zjistili, že pacienti, kteří se zúčastnili komplexního remediačního programu vykázali významně větší zachování objemu šedé hmoty v oblasti levého hipokampu, a významně větší nárůst šedé hmoty v levé amygdale. Výsledky navíc korelovaly s výsledky neuropsychologických testů. Limitace studie tkví v absenci zdravých kontrol a v tom, že nevypovídá nic o dynamice funkčnosti mozku.



Obraz 5.: Snímky z fMRI od pacienta se schizofrenií před a po kognitivním tréninku při úloze pracovní paměti v porovnání se zdravou kontrolou (Wexler et al., 2000).

*Evokované potenciály* se v poslední době používají v rámci komplexního měření efektivity remediacce. Výsledky jsou zatím rozporuplné. O. Rass et al. (2010) nezjistili změnu latence ani amplitudy po 10týdenním tréninku, přitom psychometricky byla změna patrná. V rámci programu kognitivní remediacce PCP se také provádí měření amplitudy a latence evokovaných potenciálů.

*Na farmakologické úrovni* se hledají možnosti jak pomocí kognitivní remediacce augmentovat psychofarmakologickou léčbu. Výsledky jsou dosud nejednoznačné, v multicentrické studii se souborem 55 pacientů s minimálně 3 měsíční léčbou olanzapinem, risperidonem, quetapinem, ziprasidonem nebo aripiprazolem nebylo psychometricky prokázáno signifikantní zlepšení kognice (Murthy, et al., 2012). Trénink probíhal po dobu 8-10 týdnů (50 hodin) pomocí počítačů. Další pilotní multicentrická studie se uskutečnila v devíti centrech participujících v původní studii antipsychotické léčby CATIE v rámci tzv. Cognitive Remediation in the Schizophrenia Trials Network Study. Studie měla za cíl mapovat proveditelnost metodologie, kterou by šlo použít v multicentrických klinických studiích kognitivní remediacce. A ačkoliv výsledky neprokázaly velkou velikost účinku (effect size), závěry povzbuzují k uskutečnění dalších podobných multicentrických studií (Keefe et al., 2010).

### 3.4.3 Psychologická rovina efektivity

Efektivita kognitivního tréninku jednotlivých funkcí je závislá na mnoha faktorech, především na specifitě samotné funkce a na metodě zvolené k trénování (Kurtz et al.,

2001; Wykes a Reeder, 2005; McGurk et al., 2007; Wykes et al., 2011). Tato efektivita se nejčastěji měří psychometricky. Neuropsychologickým testům se při měření efektivity vytýká především efekt nácviku u jednotlivých zkoušek, například vlivem procedurálního učení (Goldberg et al., 2007) a relativně nízká ekologická validita. Přesto jsou dodnes nejpřesnějším a nejpraktičtějším způsobem měření účinnosti.

#### **3.4.3.1 Rychlost zpracování**

Trénink rychlosti zpracování bývá často součástí tréninku receptivních a pozornostních funkcí. K jeho ovlivnění se s oblibou používají počítačové metody (Rodriguez et al., 2004; 2010; Sartory et al., 2005) a prokazují trend ke zlepšení anebo signifikantní zlepšení (Kurtz et al., 2001). Jako hlavní proměnná pro udržení tohoto efektu se uvádí bezprostřední vylepšení rychlosti zpracování a dalších pozornostních determinant během tréninku (Hogarty et al., 2006).

#### **3.4.3.2 Pozornost**

Poznostní funkce do určité míry ovlivňují způsob fungování kognice a jejich u schizofrenie byl opakovaně prokázán deficit (viz kap 2.4.2). Zdá se, že základ efektivního trénování spočívá v přístupu využívajícím model zpracování informace (Bracy, 1986) a v použití jasných, flexibilních, na doménu specifických a sebe-instrukčních programů (Kurtz et al., 2001). Vigilita měřená pomocí CPT ukázala velice dobré prediktivní hodnoty pro zisk z remediačních programů (Fiszdon et al., 2005). Klíčovou se jeví vědomá kontrola kognitivní aktivity a tudíž i použití metakognitivních strategií při samotném tréninku (Wykes a Reeder, 2005). Dobrým prediktorem úspěšnosti v každodenním životě je auditivní pozornost (Kurtz et al., 2008).

#### **3.4.3.3 Pracovní paměť**

Funkce pracovní paměti hraje zásadní úlohu ve všech oblastech studia kognice u schizofrenie. Opakovaně byl prokázán jak deficit tak jeho zlepšení, bez ohledu na délku nebo metodu tréninku (Hogarty et al., 2004; Lindenmayer et al., 2008; Fisher et al., 2009; Rodriguez et al., 2004; 2010). M. Kurtz et al. (2007) prokázali zlepšení pracovní paměti při počítačovém tréninku obsahujícím převážně PSS CogRehab modul. V porovnání s tréninkem tužka-papír došlo po počítačovém tréninku ke zlepšení pracovní paměti. Zlepšení pracovní paměti se zdá být prediktorem úspěšnosti v každodenním životě (Kurtz et al., 2008; Lindenmayer et al., 2008). Pracovní paměť se

ukazuje také jako dobrým prediktorem finanční efektivity po kognitivní remediaci, neboť tato funkce je jedna z těch, které nejlépe korelují s funkčním výsledným stavem onemocnění a navíc její zlepšení po tréninku o více než 2 body rovněž predikuje funkční zlepšení po remediaci (Patel et al., 2009).

#### **3.4.3.4 Verbální a vizuální učení**

Existují 3 důležité aspekty, které hrají významnou roli v učení, zejména v komplexním učení. Prvním jsou asociativní postupy určené opakováním a posilováním, druhým jsou procesy paměti a myšlení a třetím je vytváření kognitivních map. Dalšími důležitými faktory procesu učení jsou schopnosti generalizace, diferenciací a vytváření strategie (Atkinson et al., 1995). Proto T. Wykes a C. Reeder (2005) doporučují využít při remediaci paměti kombinovanou metodu drilu a strategií. Autorky dále doporučují zařadit do tréninku paměti metodu metakognice, která má velký význam v procesech učení a znovučení.

K trénování paměti se s oblibou používají jak počítačové techniky, tak i techniky tužka-papír. Navzdory silnému vztahu biologických a neuropsychologických nálezů s deficitem paměti u schizofrenie, psychometrické výsledky efektivity tréninku paměti bývají nejednoznačné. Zdá se, že bezděčná paměť je dobrým prediktorem úspěšnosti terapie (Fizsdon et al., 2005). Dřívější meta-analýzy neprokázaly přínos remediálních technik na paměťové funkce (Pilling et al., 2002). Problém ale může spočívat ve skutečnosti, že se do analýzy zařazují i programy, které neměří nebo netrénují paměť a že paměť ovlivňují mj. věk a délka onemocnění (Sartory et al., 2005). Jiné recentnější metaanalýzy se snažily analyzovat jen ty studie, které byly podle MATRICS senzitivní ke změně, a obsahovaly testy měřící přímý anebo generalizovaný efekt. Výsledky byly však rovněž nesignifikantní (effect size 0,09). Výsledky většiny analyzovaných studií prokázaly značnou heterogenitu v účinnosti. Zdá se, že efektivita tréninku paměti je závislá na počtu hodin tréninku a na způsobu trénování. Největší účinnost prokázal delší trénink, zaměřený na dril a nácvik s kombinací strategií (effect size 0,23) (McGurk, 2007). Na délku a strategii upozorňuje i samostatná studie ověřující vlastní program (Sartory et al., 2005). Další studie, která pomocí intenzivního počítačového tréninku trénovala metodou zdola-nahoru až k metakognici prokázala zlepšení v paměťových složkách při kontrole reality (Subramaniam et al., 2012). Signifikantní zlepšení našla studie, která pomocí počítačů trénovala auditivní složky paměti denně, ve více než 50 sezeních s progresivně se stupňující náročností. (Fisher et al., 2009).

Rozporuplné výsledky přinášejí i výsledky testování jednotlivých programů, ve kterých bez ohledu na délku nácviku nedošlo ke zlepšení verbální ani vizuální paměti (Rodriguez et al., 2004; Medalia et al., 2005) a efekt generalizace byl nesignifikantní (Rodriguez et al., 2004). Jiné studie po tréninku paměti pomocí počítačového tréninku našly signifikantní zlepšení ve vybavování po dvoutýdenním (Bellucci et al., 2002) a po třítydenním tréninku (Sartory et al., 2005). Nejnadějnější se zdá využití intervencí zaměřených na specifické složky zpracování informace. Ve studii, která trénovala přepojování pozornosti na dva různé podněty (povídka vs báseň) v testech verbální paměti pacienti dosáhli zlepšení (Fiszdon et al., 2005).

#### **3.4.3.5 Exekutivní funkce**

Exekutivní funkce mají velký vliv na podobu a také na léčbu kognitivního deficitu. Je zřejmé, že deficit exekutivních funkcí má zásadní dopad na výsledné stavy onemocnění (viz kap. 2.4.5). Původní snahy o zlepšení kognitivních funkcí začínaly právě s pokusy zlepšit výkon exekutivních funkcí pomocí trénování WCST. Pesimistické predikce o nemožnosti ovlivnit kognitivní deficit schizofrenie pomocí tréninku pochází z 80. let 20. století. T. Goldberg et al., (1987) zkoušeli trénovat 44 pacientů s chronickou schizofrenií, s průměrným věkem 31,5 let. Autoři sledovali jak se výkon mění pokud jsou pacienti informováni o tom jaké jsou kategorie, kdy se mění sety a když jim dávali instrukci kartu za kartou. Při opakovaném tréninku se pacienti se vůbec nezlepšili. Jediné mírné zlepšení bylo zaznamenáno při instrukcích kartu za kartou. Ačkoli výsledky nebyly pro případnou remediaci příznivé, byly důležité pro potvrzení prefrontálního deficitu u schizofrenie a pro potvrzení malého efektu nácviku tohoto testu při skutečném poškození. V 90. letech se povedlo prokázat zlepšení výkonnosti při stejném testu, pokud pacienti dostali návod jakou strategii zvolit (Delahunty et al., 1993) Toto zjištění posunulo zájem o kognitivní remediaci u psychiatrických pacientů. Od té doby zlepšení v exekutivních funkcích prokázalo několik remediačních programů pro schizofrenii a to především v učení strategií a v metakognitivním přístupu (Kurtz et al., 2001; Krabbendam a Aleman, 2003; Rodriguez et al., 2004; McGurk et al., 2007; Wykes et al., 2011). V posledních letech, kdy se začíná klást důraz na jednotlivé indexy kognice, je úloha testu WCST velice ceněná. Tento test ve svých jednotlivých parametrech poskytuje při vstupu do remediačních programů bohaté informace o kognitivním stylu (Wykes a Huddy, 2009) a predikuje výsledný stav remediace (Wexler a Bell, 2005; Wykes a Huddy, 2009).

### **3.4.3.6 Sociální kognice**

Trénink sociální kognice se začíná stávat běžnou součástí kognitivních tréninků, především u kombinovaných tréninků se s ním setkáváme v rámci nácviku sociálních dovedností a sociálního vnímání (viz např. IPT, CET). Robustní efekt CET na sociální kognici se projevil při 2letém trénování a to především v lepším zpracování informace jak sociálním, tak i emocionálním (Eack et al., 2009). Dnes existuje řada studií testujících samostatné, spíše laboratorně zaměřené programy. Například tréninkový program Training of Affect Recognition (TAR) se zaměřuje na ovlivnění potíží při rozpoznávání emocí a na jejich dopad na identifikaci problémů (Fromann et al. 2003). Trénink cílí na poznávání tváří a rozpoznávání emocí z výrazů jiných lidí. Trénink probíhá v malých skupinách v počítačové podobě. V oblasti sociální kognice se ukazuje, že strukturální a funkční abnormality neuronálních mechanismů spojené s rozpoznáním emočních výrazů obličeje jsou ovlivnitelné pomocí intenzivní remediace kognitivních a metakognitivních cvičení. Po 80hodinovém tréninku pacienti vykazují lepší kontrolu reality, zvýšenou aktivitu v oblastech mozku s tím spojenými a zlepšení sociálního fungování až po dobu 6 měsíců po ukončení tréninku (Hooker a Vinogradov, 2010; Subramaniam et al., 2012).

### **3.4.5 Subjektivní hodnocení efektivity**

Informace o přijatelnosti kognitivní remediace vychází obvykle z počtu pacientů, kteří jí přerušili. V jedné studii se výzkumníci přímo dotazovali pacientů na jejich spokojenost s terapií. Pacienti potvrdili subjektivní spokojenost a také pocítovali kognitivní zlepšení ve svých denních aktivitách. Někteří ale udávali, že měli ze sebe horší pocit v okamžiku, když jim úlohy nešly. To potvrdily další analýzy, podle kterých ti pacienti, kteří se zlepšili při terapii hodnotili sami sebe lépe než ti, u kterých ke zlepšení nedošlo (Rose et al., 2008).

## **3.5 Další možnosti nefarmakologické ovlivnění kognitivního deficitu**

Kromě bohatých zkušeností s klasickou, neuropsychologickou remediací, se dnes hledají i další možnosti ovlivnění kognitivního deficitu, například pomocí neurofyziologických metod.

### **3.5.1 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation – rTMS)**

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) je neinvazivní metoda, variace TMS, používající krátké, opakované, magnetické impulzy do kůry přes pokožku hlavy, s cílem stimulovat specifické neuronální okruhy. rTMS může přímo ovlivnit kortikální excitabilitu a metabolismus a následně kognici. Metoda rTMS prokázala u schizofrenie zlepšení funkce vnímání, pozornosti, učení, plasticity a jazyka. Předběžné výsledky ukazují také možný vliv rTMS na augmentaci efektu remediačních programů (Mohr et al., 2007).

### **3.5.2 EEG biofeedback**

Jinou dobře ověřenou a známou metodou na pomezí neuropsychologie a neurofyziologie je EEG biofeedback. Tato metoda je založená na základním klinicky ověřeném předpokladu, že pacienti jsou schopni naučit se regulovat svou vlastní mozkovou činnost. Výcvik se provádí podle principů operativního podmiňování a pacientova EEG záznamu. EEG signál je přenášen do počítače a zobrazí se na obrazovce. Displej poskytuje pacientovi pozitivní nebo negativní zpětnou vazbu podle jeho úspěšnosti v počítačové hře. Tato metoda byla úspěšně implementována v práci s epileptiky a v dětské psychiatrii v léčbě poruch pozornosti (Kopřivová et al., 2007). Odborná literatura se sice nezmiňuje o použití biofeedbacku k ovlivnění kognitivního deficitu u schizofrenie, nicméně vzhledem k výsledkům u jiných neurologických onemocnění je pravděpodobné, že lze využít jeho potenciál i v této indikaci.



## SHRNUTÍ

Kognitivní remediace je plným právem součástí moderní léčby pacientů se schizofrenním onemocněním. Pro efektivitu těchto programů jsou klíčové přístupy a strategie remediace. Klinicky významné zlepšení u většiny přístupů, včetně počítačových, prokázaly na úrovni psychometrické mj. i poslední dvě velké metaanalýzy (McGurk et al, 2007; Wykes et al., 2011). McGurková se spolupracovníky prokázali středně významné klinické zlepšení kognice u komplexních přístupů zahrnujících jak kognitivní remediaci, tak i psychiatrickou rehabilitaci (McGurk et al., 2007). Metaanalýza Wykesové pak prokázala klinickou významnost i u přístupů cílených jen na kognici (Wykes et al., 2011). Uvedené rozdíly obou meta-analýz jsou především v důsledku toho, že od roku 2007 se metodika remediace posunula k větší exaktnosti a to jak v samotné intervenci, tak i v designu a statistickém zpracování. Zároveň z obou meta-analýz pro nás vyplývají i další závěry: remediální programy by měly vznikat v určitém teoretickém rámci, měly by být strukturované, měly by obsahovat pomocné strategie řešení a v ideálním případě by měly zahrnout i metakognitivní přístup. Pro zlepšení paměťových funkcí se zdají být vhodné intenzivní počítačové přístupy kombinující dril a strategii. Nověji se trendy výzkumu remediace zaměřují na dvě oblasti: na multicentrické studie, jejichž cílem je ověřit především vliv farmakologické léčby v kombinaci s kognitivní remediací a na laboratorní analytické studie, ovlivňující jen konkrétní složky jednotlivých funkcí a měřící analyticky kognitivní styly.

## **II EMPIRICKÁ ČÁST**

## ÚVOD

V teoretické části této práce jsem se pokusila přiblížit charakteristiky schizofrenního onemocnění, především s důrazem na jeho kognitivní deficit. Dále jsem ukázala přehledy nefarmakologických možností ovlivnění tohoto deficitu.

V empirické části se v návaznosti na teoretickou část zaměřím na vlastní nefarmakologické ovlivnění kognitivního deficitu v populaci českých pacientů s diagnózou schizofrenního onemocnění, kteří se zúčastnili programu kognitivní remediací pomocí počítačů v Psychiatrickém centru Praha (PCP).

V této práci jsme srovnávali krátkodobé výsledky, klinickou změnu stavu po kognitivní remediaci při laboratorním postupu (trénink kognitivních funkcí pomocí počítačů) u pacientů se schizofrenním onemocněním.

Jak je uvedeno v úvodu, tato práce byla součástí autorčina podprojektu „Tvorba neurokognitivního registru a algoritmu včasné nefarmakologické terapeutické intervence u neuropsychiatrických onemocnění“ v rámci projektu MŠMT 1M0517 „Centrum neuropsychiatrických studií (CNS)“. Tento podprojekt měl za cíl vytvořit a zkoumat postupy, které mají potenciál zlepšit kognitivní deficit. Vedle tohoto cíle podprojekt mapoval profil kognitivního deficitu pacientů se schizofrenním onemocněním. Program kognitivní remediací měl za úkol ověřit jak mohou u těchto pacientů být nápomocné počítače. Naší snahou bylo také ověřit, zda jsou pacienti ochotni a schopni si takovou metodu osvojit, zda se naučí ovládat programy a samozřejmě zda využití počítačů přinese uspokojivé výsledky ve zlepšení kognitivních procesů. Výsledky této práce se měly stát základem pro sestavení klinického programu remediací kognitivních funkcí u pacientů s onemocněním ze schizofrenního okruhu, měly pomoci identifikovat koho zařadit a jak eventuálně rozšířit tento program na jiné diagnózy z oblasti neuropsychiatrických onemocnění. Dnes má program kognitivní remediací dobře etablovanou klinickou část a dále se rozšiřuje (viz příloha č. 4).

# 1 Cíl práce

Prvotním cílem práce je přispět ke zmapování možností nefarmakologické intervence prokázaného kognitivního deficitu u českých pacientů se schizofrenií, s konkrétním využitím kognitivní remediace za pomoci počítačů. Případné zlepšení se v této práci hodnotilo pomocí baterie neuropsychologických testů a pomocí škály subjektivního hodnocení kognice. Soubor tvořily dvě skupiny subjektů. Obě byly hodnoceny dvakrát, v intervalu 8 týdnů, přičemž jedna skupina (experimentální) se zúčastnila 8týdenního programu kognitivní remediace a druhá skupina (kontrolní) neabsolvovala žádnou specifickou intervenci. Předpokládali jsme pozitivní vliv programu na deficit kognitivních funkcí po jeho absolvování. Míra deficitu, předpoklady k učení a samotné onemocnění se mezi sebou mohou ovlivňovat. Z tohoto důvodu byly současně sledovány i další proměnné, které mohly ovlivnit jak sledovaný deficit, tak výkonnost nemocných, výsledné stavy nebo průběh onemocnění: předpoklady k učení, symptomy onemocnění, medikace.

Ověřením prvotního cíle jsme chtěli jednak implementovat konkrétní remediální program v rámci PCP, tak i přispět k dalšímu rozvoji technik remediace kognitivních funkcí pacientů v ČR.

Práce si kromě toho kladla za cíl i zkoumání dalších teoretických otázek týkajících se problematiky kognitivní remediace.

## 2 Stanovené výzkumné hypotézy

**Hypotéza č.1:** Kognitivní výkon u experimentální skupiny po ukončení 8týdenní kognitivní remediace, měřený vybranými neuropsychologickými testy, bude signifikantně lepší v porovnání se vstupním výkonem.

**Hypotéza č.2:** Kognitivní výkon u experimentální skupiny po ukončení 8týdenní kognitivní remediace, měřený vybranými neuropsychologickými testy, bude signifikantně lepší v porovnání s výsledky testů skupiny kontrolní.

**Hypotéza č.3:** Subjektivní hodnocení kognice u experimentální skupiny po ukončení 8týdenní kognitivní remediace, měřené škálou subjektivního hodnocení, bude signifikantně lepší v porovnání s výsledky u skupiny kontrolní.

## **3 Metodika**

### **3.1 Studijní soubor**

Studijní soubor tvořilo celkem 99 nemocných (N=99) s psychiatrem potvrzenou diagnózou z okruhu schizofrenie anebo schizofreniformní poruchy (F20) (MKN-10, PCP, 2000) ve stabilizované fázi onemocnění ( $CGI \leq 3$ ) (Guy, 1976), s prokázaným kognitivním deficitem, spolupracující s léčbou a splňující další kritéria pro zařazení do výzkumného souboru (viz příloha 1).

Celkový soubor tvořily dvě skupiny subjektů, 60 v experimentální skupině a 39 v kontrolní skupině. Obě skupiny absolvovaly vstupní testování a závěrečné testování po 8 týdnech.

Experimentální skupina absolvovala trénink kognitivních funkcí pomocí počítačového programu. Kontrolní skupina, neabsolvovala žádnou specifickou intervenci. Pacienti nebyli do skupin randomizováni, ale ke každému subjektu, který prošel kognitivní remediací, se do páru přiřadil pacient s odpovídajícími demografickými charakteristikami. Vzorek pro kontrolní skupinu byl vybrán primárně z databáze pacientů PCP. Subjektům z kontrolní skupiny byla nabídnuta možnost absolvovat kognitivní remediaci po ukončení studie. Studie byla schválena Etickou komisí PCP, všichni účastníci podepsali informovaný souhlas s účastí ve studii. Výzkum probíhal v PCP mezi lety 2004-2011.

### **3.2 Protokol studie**

Studie byla otevřená, nerandomizovaná, v délce 8 týdnů. Přístup remediace byl laboratorní (pouze počítačový trénink se stejným programem u všech zúčastněných), s postupem ze zdola-nahoru, v rámci modelu zpracovávání informací (kap. 3.1 v teoret. části) a s využitím strategie učení a metakognice, v souladu s doporučenou intervencí pro pacienty se schizofrenií (kap. 3, teoret. část) (Wykes, 2000; Wykes a Reeder, 2005; Wykes et al., 2011). Po celou dobu výzkumu všichni nemocní pokračovali v terapii antipsychotiky s případnou přídatnou medikací, změna medikace a dávkování byla na rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Ošetřující lékaři měli instrukci hlásit jakoukoliv změnu v léčbě a její případný dopad na kognici. Všichni nemocní byli vyšetřeni před a po 8 týdnech pomocí baterie neuropsychologických

testů, psychiatrickými posuzovacími škálami a škálou k subjektivnímu hodnocení kognice.

### **3.3 Intervence - Počítačová rehabilitace**

Intervence byla laboratorně zaměřená, s použitím cíleného počítačového přístupu (kap. 3.3.2 teoret. část). Zahrnovala administraci Bracyho programu PSS CogReHab, verze 95 v komplementárních modulech se stupňující se náročností po dobu 8 týdnů s frekvencí 3 sezení týdně (celkem 24 aplikací). Každé sezení trvalo 90 minut s možností přestávky dle potřeby klienta. Délka programu byla stanovena podle doporučení programu PSS CogReHab a na základě doporučení, která se objevují v literatuře (Medalia a Richardson, 2005; Gurk et al., 2007, Wykes et al., 2011)

Program obsahuje 8 modulů s modifikovatelnými parametry, celkem se skládá z 64 úloh. S jeho pomocí lze trénovat kognitivní funkce od nácviku pozornosti a exekutivních dovedností přes vizuálně prostorové a paměťové úkoly až po komplexní řešení problémů. Jeho další výhodou je srozumitelnost, snadné použití, individuální nastavení a zpětná vazba.

Teoretickým základem programu je posílení schopnosti zpracování informace. Tento teoretický rámec odpovídá požadavkům kladeným na kognitivní remediaci pacientů se schizofrenií (Wykes, 2000). Proto byla PSS CogReHab zvolena jako počítačová intervence pro tuto nozologickou jednotku.

Každý subjekt seděl u počítače vybaveném PSS softwarem a sluchátky. Maximální počet subjektů v jednom sezení byl 4. Použití sluchátek zabránilo tomu, aby se pacienti navzájem rušili. Program obsahuje totiž moduly k trénování auditivní složky, rovněž zpětná vazba je v mnoha případech akustická. Nikdo z klientů použití sluchátek neodmítl. Program doporučuje, aby subjekt absolvoval trénink ve všech modulech a doporučuje určitý postup, kde se při každém sezení kombinují různé moduly, s důrazem na tzv. přístup zdola-nahoru (při prvních sezeních se trénují především moduly pozornosti). Předpokládá se, že subjekt zpomalí právě v úlohách kde je výrazný deficit a naopak rychle projde úlohy, kde deficit není. Pro účely toho výzkumu jsme se snažili, aby výzkumné podmínky byly pro všechny zúčastněné identické.

Všichni probandi absolvovali trénink pozornosti, vizuální paměti a řešení problémů. Vzhledem k teoretickým poznatkům o podobě kognitivního deficitu u schizofrenie (Kern et al., 2004) byl trénink vizuo-prostorových schopností volitelný a určen jen těm klientům, kteří v pretestovém měření vykazovali v této doméně výrazný deficit.

Program byl použit v jeho původní jazykové verzi v angličtině, neboť česká verze není dosud k dispozici. Z tohoto důvodu byly vynechány veškeré úlohy verbálního typu, včetně tréninku verbální paměti. Všichni pacienti v experimentální skupině absolvovali základní cvičení každého modulu, se stupňující se náročností, při střídání levé a pravé ruky. Při tréninku, pokud to úloha dovolila, měl proband oční pohled soustředěný doprostřed obrazovky a odtud periferním viděním kontroloval, sledoval a případně reagoval na děj odehrávající se na celé obrazovce. Během nácviku terapeut učil probandy nové nebo pozapomenuté strategie a pomocí metakognitivních cvičení je přiměl k uvědomění si vlastního postupu. Program umožňuje zpětnou vazbu výkonu při dokončení každého cvičení. Proto terapeut a proband společně ve většině dokončených úloh zkontrolovali výsledné hodnoty úlohy a příslušné grafy ukazující průběh úlohy a probrali další strategie řešení úloh a podněty, které mohly výkon negativně ovlivnit. Terapeut dohlížel na to, aby během tréninku byla dodržena minimálně jedna přestávka uprostřed 1,5 hodinové intervence.

Instrukce k ovládání úloh byly přeloženy do češtiny a každý proband je měl k dispozici. Pokud proband program nemohl úlohu ovládat sám, náročnost úlohy nastavil terapeut. Seznam úloh je uveden níže.

### **PSS Cog Rehab**

PSS Cog Rehab verze 95 ( Bracy, 1994) je počítačový program pocházející ze Spojených států amerických, vyvinutý původně v roce 1982 (Bracy, 1986). Teoretický rámec programu je operacionalizací Lurijova modelu, ve kterém je základem přístupu teorie zpracování informace (Bracy, 1986).

Kromě množství prací na neurologických pacientech tento program byl již v minulých letech využíván pro pacienty neuropsychiatrické. PSS Cog Rehab použila právě i jedna z prvních a klíčových prací (citována výše v teoretické části, kap. 3.3.2 teoret. část) aplikujících počítačovou remediaci u psychotických pacientů (Burda et al., 1994). Tato studie prokázala zlepšení u pacientů, kteří absolvovali program, oproti kontrolám, a to ve většině subtestů paměti měřených pomocí Wechslerovy škály paměti (WMS) a v testech cesty (TMT) formy A a B. Pacienti si také po programu méně subjektivně stěžovali na kognitivní potíže. Jiná práce byla také zaměřena na možnosti remediace pacientů s unipolární depresí (Elgamal et al., 2007). Tato studie byla zajímavá v tom, že ačkoliv soubor zahrnoval jen 12 pacientů s dlouhodobou anamnézou deprese a stejný počet kontrol, autoři sledovali nejen zlepšení pomocí baterie testů, ale i změny v



psychopatií. Výsledky ukázaly, že zlepšení po programu bylo nezávislé na změně psychopatií. K využití tohoto programu u neuropsychiatrických pacientů, především pacientů se schizofrenií, bezesporu přispěl nejvýznamněji program Cognitive Enhancement Therapy for Schizophrenia (CET) a publikace výsledků o jeho efektivitě (Hogarty a Flesher, 1999; Hogarty et al., 2004). Tento program, o kterém jsem se zmínila již v teoretické části, je komplexní a pro počítačový trénink využívá právě úlohy z PSS Cog Rehab (moduly paměti a řešení problémů). Práce publikovaná v roce 2004 spočívala v dvouletém randomizovaném sledování pacientů, kteří byli během těchto dvou let měřeni 3x. Pacienti dosáhli zlepšení především v neurokognitivních parametrech a v kompozitních skórech rychlosti zpracování informací. Existuje i řada dalších prací, které rovněž prokázaly prokognitivní efekty programu u neuropsychiatrických pacientů, včetně našich vlastních předchozích výsledků (Rodriguez et al., 2002; 2004; 2010; Mohr et al., 2006).

Program je zaměřený na rehabilitaci kognitivních funkcí. Jak bylo uvedeno, program obsahuje 8 modulů s celkem 64 úlohami. Veškeré parametry jsou modifikovatelné. Během tréninku terapeut úzce spolupracuje s pacientem při usnadnění procesu znovučení, při učení kompenzačním a efektivních technikách analýzy, organizace, vývoji strategií a implementací odpovědí. Níže uvádím popis základních charakteristik modulů použitých v této práci. Ukázky programu a úloh viz příloha č. 2.

### **Foundations I a II (Pozornost)**

První modul (Foundations I) pokládá za základní prvky kognitivního fungování bazální schopnosti pozornosti a exekutivy. Z tohoto důvodu se doporučuje u všech pacientů začínat na této základní úrovni, bez ohledu na závažnost deficitu. Cvičení z Foundations I jsou navržena k nácviku vizuálních a auditivních schopností a k integraci těchto schopností s bazálním exekutivním fungováním. Úlohy se soustřeďují na detekci, zaměření, přepnutí, udržení a rozdělení pozornosti a navíc ke sledování a výběru podnětů. Exekutivně se zde vyžaduje jednoduchá diskriminace, iniciace, inhibice a diferenciální reakce. Pokud jsou schopnosti člověka v těchto oblastech v pořádku, rychle se postupuje do dalších etap.

Ve Foundations II (Pozornost II) se pokračuje a rozšiřuje to, co se započalo trénovat v první části. Nároky na pozornost jsou větší, je zapotřebí souběžná pozornost, větší soustředění a delší úseky kontinuální pozornosti. Z aspektů exekutivy je zde nutné lepší zpracování informace a v některých cvičeních i složitější vizuo-motorická koordinace.

Některé úlohy generují další podněty na základě impulzivních nebo náhodných odpovědí a jiné vyžadují přesun pozornosti z celku na detail anebo z detailu na celek.

### **Memory I a II (Paměť I a II)**

Moduly paměti jsou určeny především pro jedince, kteří si stěžují na paměť, zejména na udržení a vybavení náhodné informace, dále na problémy uchovávat informace v situaci, kdy se vyskytuje několik podnětů současně a také na problémy s informacemi typu schůzek, vzkazů, zařizování, apod. Při testování mohou lidé vykazovat sice jen mírný deficit, ale i tyto obtíže jim nicméně působí závažné každodenní problémy. Problémy s pozorností a deficit v určitých exekutivních oblastech budou pravděpodobně příčinou jejich potíží s pamětí. Během cvičení Memory I a II se trénuje zlepšení pozornostních a exekutivních procesů důležitých k uchování a retenci informací.

### **Problem Solving I a II (Řešení problémů I a II)**

Při těchto modulech se mají integrovat a využít veškeré pozornostní a exekutivní dovednosti, které pacient trénoval v předešlých modulech. Úlohy z modulu Problem Solving I jsou více zaměřené na výkon rozvíjení dovedností. Modul Problem Solving II je náročnější na logické myšlení a deduktivní schopnosti. Vyšší úrovně některých úloh jsou extrémně náročné.

## **3.4. Sběr dat**

Sběr dat pro empirickou část probíhal na půdě PCP od roku 2004 (počáteční pilotní data) do roku 2011.

Před zahájením studie byla u obou skupin nemocných potvrzena diagnóza a byly zaznamenány základní demografické údaje. Základní demografické údaje byly zvoleny s ohledem na testované hypotézy a proměnné zmiňované v teoretické části, které mohly ovlivnit výsledky (kap. 3.4) (Medalia a Richardson, 2005; McGurk et al., 2007; Wykes et al., 2011). Po úvodním rozhovoru a poskytnutí základních informací o programu zúčastnění podepsali informovaný souhlas s účastí ve studii. Informovaný souhlas rovněž obsahoval „Informace pro pacienta“, ve kterých byly uvedeny základní údaje o výzkumu a jeho průběhu. Závažnost onemocnění a přítomnost vedlejších nežádoucích účinků byly hodnoceny nezávislým psychiatrem zaslepeným ke skupinové příslušnosti, pomocí psychiatrických posuzovacích stupnic: Škály pozitivních a negativních symptomů (PANSS); Celkového klinického dojmu (CGI). Pokud proband nebyl vhodný

k zařazení do výzkumu z hlediska symptomatologie, lékaři informovali hlavní řešitelku (viz vstupní kritéria).

Nemocní byli při vstupu do studie a při jejím ukončení testování nezávislým neuropsychologem zaslepeným ke skupinové příslušnosti baterií neuropsychologických testů.

### 3.4.1 Testová baterie

Pro testování efektivity byla na počátku a na konci tréninku administrována baterie neuropsychologických testů: Ravenovy progresivní matrice (jen vstupní sezení); test setrvalé pozornosti (CPT); Test Cesty (Trail Making Test, TMT); Paměťový test učení (AVLT); Rey-Osterriethova figura (CFT-RO, vstupní test) nebo Taylorova figura (CFT-T, opakovaný test); Wisconsinský test třídění karet (WCST); Opakování čísel z Wechslerovy inteligenční škály pro dospělé WAIS-III; Prostorová pracovní paměť z Wechslerovy paměťové škály WMS-III. (tab.2). Pokud testy obsahovaly alternativní verze, byly tyto použity při opakovaném testování (Preiss et al., 2002; 2007).

K subjektivnímu hodnocení kognice nemocní vyplnili Frankfurtskou škálu obtíží (FBF). FBF vyplňovali probandi samostatně, s možností konzultovat otázku s neuropsychologem, který otázku dále dovysvětlil, ale neradil s odpovědí. Ačkoli FBF není škála oficiálně přeložená do češtiny, zvolili jsme tuto metodu kvůli zaměření škály na subjektivní hodnocení kognice s důrazem na zpracování informací u pacientů se schizofrenií. Využili jsme překlad, který využívá terapeutické středisko ESET v rámci hodnocení efektivity programu IPT (viz příloha č.3).

Objektivní a subjektivní testování kognitivních funkcí proběhlo v jeden den ve dvou sezeních, každé z nich v délce trvání do 90 minut. Při vstupním testování se jako první metoda zadal test Ravenových progresivních matic. Další pořadí administrace bylo určeno tak, aby se začínalo s testy, u kterých se později provádí oddálené vybavení (AVLT a CFT). Ostatní metody mohly být administrovány v rámci půlhodinového oddálení. Výjimkou byl test WCST, jehož délka se nedá dobře odhadnout, proto se zadával jako poslední v řadě.

Testové neuropsychologické metody byly zvoleny podle dostupnosti v ČR (Preiss et al., 2002; 2007) tak, aby měřily intervenované funkce a neměly velký efekt náviku. Testy splňovaly minimální kritéria stanovená iniciativou MATRICS (viz kap 2.4) nutná k testování kognitivních funkcí u schizofrenie (Nuechterlein et al., 2004). Některé metody, jako jsou například CPT a prostorová paměť, testují přímo efektivitu podobných

či stejných trénovaných úloh. V případě metody opakování čísel jsme zvolili auditivní testování k ověření vizuálního tréninku, neboť se jedná o metodu nejpodobnější úloze. V tomto případě nás také zajímalo, zda dojde k efektu generalizace pokud se trénovaná vizuální funkce testuje auditivně. Ze stejného důvodu jsme vybrali metodu AVLT. Chtěli jsme ověřit, zda dojde ke generalizaci funkce verbálního učení a vybavování při trénování vizuálního učení a vybavování. Žádný ze vstupních a výstupních testů nebyl využit k přímému nácviku v rámci tréninku. Pro každý z těchto testů jsme k určení přítomnosti deficitu ( $\geq 1$  SD) (teoretická část, kap 2.2.2) při vstupním testování použili jejich normy.

Neuropsychologický test	Kognitivní funkce
Ravenovy progresivní matrice	Neverbální inteligence, abstrakce, schopnosti učení
Paměťový test učení (AVLT)	Schopnost sluchového vybavování a učení se
Figury Rey-Osterriethova/Taylorova (Complex figure Rey-Osterrieth/Taylor figure; CFT-RO a CFT-T)	Analýza , vybavování a učení se vizuálního materiálu
Opakování čísel – WAIS-III	Bezprostřední a pracovní sluchová paměť
Prostorový rozsah paměti WMS-III	Bezprostřední a pracovní prostorová paměť
Test cesty (Trail Making Test; TMT)	Rychlost zpracování informace, flexibilita pozornosti
Test setrvalé pozornosti (CPT) poč. verze	Pozornostní funkce
Test třídění karet (WCST) poč. verze	Exekutivní funkce

Tab. 2: Neuropsychologické testy na začátku a na konci studie

### 3.4.1.1 Ravenovy progresivní matrice

Jsou nonverbálním testem inteligence. Test je zkouška abstraktní tvarové percepce a dedukce. Původně vyvinutý Johnem C. Ravenem v roce 1938, test byl koncipován k měření schopnosti nazírat určité tvary, chápat jejich povahu a vzájemné vztahy a tím vyvíjet metody logického usuzování (Svoboda, 1999). Z tohoto důvodu test měří předpoklady k učení. Test obsahuje 60 úkolů v 5 setech po dvanácti úlohách. Sety mají vzrůstající obtížnost a liší se svým zaměřením. Test není časově omezen, proband má dosadit z několika variant tu, která logicky zapadá do vynechaného místa v základním vzoru. Pro účely naší práce jsme tímto testem měřili vstupní předpoklady k učení. Verze manuálu použítou v této práci byla vydána v Bratislavě (Raven, 1991).

### 3.4.1.2 Paměťový test učení (Auditory Verbal Learning Test - AVLT)

Paměťový test učení je zaměřený na bezprostřední a krátkodobou verbální paměť, vybavování a proces učení (Lezak, 2004). Tento test zároveň reflektuje způsob zpracování informací. Test byl publikován v roce 1941 a modifikován v roce 1964 A. Reyem. Používá 15 slov administrovaných 5× (sada A), následuje interference pomocí jiné sady rovněž s 15 slovy (sada B) a následně vybavení základní sady slov (pokus VI), v některých případech rekognice nebo vybavení po delším časovém intervalu (většinou 30 minut). Česká verze Auditory-Verbal LearningTest (AVLT) byla publikována pod názvem Paměťový test učení (Preiss, 1999). Sčítají se správně vybavená slova zvlášť pro každý pokus (1 bod za každé správné vybavené slovo) a dohromady pro všech 5 pokusů sady A (bezprostřední vybavení a proces učení). Separátně se počítá pokus sady B, pokus VI (krátkodobé vybavení) a oddálené vybavení po 30 minutách. Jeden bod se také počítá za každé slovo při správné rekognici. Co se týče kvalitativního hodnocení (a způsobu zpracování informace), pokusy I-V reflektují křivku učení (stoupající, plochá, kolísavá). Dále se samostatně pro každý pokus počítá **opakování** (vybavené slovo zopakováno během jednoho pokusu) a na závěr se provede celkový součet všech opakování z pokusů I-V. Počítá se i **konfabulace**, například si proband vybaví slovo, které do sady nepatří, nebo jej pozmění. Konfabulace se počítá pro každý pokus samostatně, na závěr se všechny konfabulace sečtou (tj. pokus I-V). Pokud proband uvede v několika pokusech stejnou konfabulaci, počítá se každé slovo zvlášť. Pokud řekne jednu konfabulaci v jednom pokuse 2×, počítá se pouze jedna konfabulace, ale započítá se také 1 bod do opakování. AVLT poskytuje několik sad určených k retestu. Pro účely této studie jsme použili jednu z těchto retestových sad publikovaných v české verzi. Pro zjištění deficitu ve sledovaném vzorku jsme použili normy z neuropsychologické baterie Psychiatrického centra Praha (Preiss et al., 2002; 2007).

### 3.4.1.3 Rey-Osterriethova komplexní figura a Taylorova figura (Complex figure Rey-Osterrieth and Taylor figure; CFT-RO a CFT-T)

Test měří vizuální percepci, kreslení, konstrukční schopnosti a vizuální paměť. Test byl poprvé vydán Reyem v roce 1941 a v roce 1944 byl dopracován Osterriethem. Jedná se o kresebný test. Úkolem je nakreslit kopii předlohy bez instrukce k zapamatování a poté po určitém časovém intervalu (nejprve po 3 minutách, poté většinou po 30 minutách) proband kreslí reprodukci. Při hodnocení se skóruje každá z 18 částí zvlášť. Správně nakreslený a umístěný detail se hodnotí 2 body, správně nakreslený a špatně

umístěný za 1 bod, správně umístěný a špatně nakreslený také za 1 bod, za scházející nebo nerozpoznatelný je 0 bodů. Maximální počet bodů je 36. Pro opakované vyšetření jsme v naší studii použili figuru Taylorovu, kterou hodnotíme stejným způsobem jako Rey-Osterriethovu figuru. Taylorova figura ale může při reprodukci nadhodnocovat. Figura Taylorova, stejně jako Rey-Osterriethova figura mají přesný návod ke skórování. Pro zjištění deficitu ve sledovaném vzorku jsme použili normy z neuropsychologické baterie Psychiatrického centra Praha (Preiss, et al., 2002; 2007).

#### **3.4.1.4 Opakování čísel**

Opakování čísel, subtest z WAIS-III, ale i z předchozích verzí Wechslerových zkoušek (WAIS-III, 1997), je považován za nástroj měření pozornosti, soustředění, krátkodobého verbálního (auditivní). Test v obou částech (dopředu a pozpátku) měří kapacitu opakování, okamžitou auditivní paměť a schopnost zaměřit a udržet pozornost. Opakování čísel pozpátku kromě toho vyžaduje aktivní manipulaci s čísly ve smyslu verbální pracovní paměti. Wechslerovy zkoušky byly adaptovány a publikovány v češtině (WAIS-R: Říčan et al., 1983; WAIS-III: Černochová et al., 2010). Test je zadáván tak, že zkoumané osobě jsou předčítány řady čísel, úkolem zkoumané osoby je čísla opakovat. Opakování čísel dopředu a pozpátku se administruje zvlášť a při vyhodnocování se porovnává výkon dopředu a pozpátku. Pro zjištění deficitu ve sledovaném vzorku jsme použili normy z české příručky. Během programu remediace byli probandi trénováni úlohou opakování čísel dopředu a pozpátku. Podněťový materiál byl však prezentován vizuálně, kdežto tento test je testem auditivním. Zajímalo nás, zda trénování stejné úlohy, ale jiným vstupem povede ke stejnému efektu.

#### **3.4.1.5 Prostorový rozsah**

Prostorový rozsah, subtest z WMS-III je zkouška měřící prostorovou orientaci a konstrukci (Wechsler, 1999a). Test zároveň ve své úloze pozpátku měří funkci pracovní paměti. Při administraci má zkoumaná osoba před sebou testový materiál, desku s modrými kostkami. Probandovi jsou postupně v přesně určeném pořadí ukazovány vybrané kostky. Proband je vyzván, aby vybral ty kostky, které mu byly ukázány a to ve stejném pořadí. Prostorový rozsah dopředu a pozpátku se administruje zvlášť a obdobně jako u subtestu opakování čísel se při vyhodnocování porovnává výkon dopředu a pozpátku. Test je součástí baterie NIMH-MATRICES. Podobná úloha tohoto testu byla

jednou z úloh trénování při programu kognitivní remediace. Pro zjištění deficitu ve sledovaném vzorku jsme použili normy z české příručky (.Wechsler, 1999.)

#### **3.4.1.6 Test Cesty (Trail Making Test – TMT A,B)**

Test cesty vyžaduje u obou částí (A a B) schopnost vizuoprostorového vyhledávání, pozornosti a relativně zachované vizuomotorické schopnosti. Obě části testu měří rychlost a efektivitu kognitivního zpracování informace. Část B navíc měří rychlost komplexního kognitivního zpracování a mentální flexibilitu a pracovní paměť. Trail making test (TMT) byl původně součástí Army Individual Test Battery z roku 1944. Dnes je používán samostatně, jako součást různých flexibilních baterií a jako jeden z nástrojů Halsteadovy-Reitanovy neuropsychologické baterie (1985). Test je adaptován pro českou populaci (Preiss et al. 1997; Preiss a Preiss, 2006). Výstupem testu jsou 2 hodnoty, časy v sekundách. Verze A obsahuje 25 čísel, verze B 13 čísel a 12 písmen. Subjekt má pracovat co nejrychleji a bez chyb a propojovat písmena v abecedním pořadí (verze A), anebo propojovat písmena s čísly ve správném pořadí (verze B). Pokud proband udělá chybu, musí se okamžitě vrátit a opravit ji. Pro zjištění deficitu ve sledovaném vzorku jsme použili normy z neuropsychologické baterie Psychiatrického centra Praha (Preiss et al., 2002; 2007). Pro účely retestu jsme nepoužili alternativní formy.

#### **3.4.1.7 Test setrvalé pozornosti (Continuous Performance Test - CPT)**

Počítačová verze CPT (CPT II, Version 5) (Conners, 2000; 2004) měří udržování selektivní pozornosti a impulzivitu. Presentovaná úloha je repetitivní, monotónní a nudná, pacient musí po určité časové období udržovat soustředěnou pozornost a snažit se odpovídat nebo inhibovat své odpovědi. Podněty jsou prezentovány randomizovaně a s variabilní časovou posloupností. Ve verzi použité v naší studii jsou podněty písmena abecedy, která se objevují na obrazovce náhodně. Pacient má pohotově kliknout na každé písmeno, který se objeví, kromě písmena "X". Při remediačním programu v modulu Foundations má proband možnost trénovat podobné úlohy. CPT nemá české normy, proto, jsme použili vlastní normy testu a výsledky jsme počítali pomocí T-skórů. Program generuje řadu hodnot. Pro tuto práci jsme využili hodnoty, které se běžně používají ve výzkumech efektivity remediace u schizofrenie jako jsou počet opomenutí (omissions), počet chyb (commisions), reakční čas, variabilita výkonu, detekce a perseverace (Medalia et al., 1998; Van der Gaag et al., 2002; Kern et al., 2004).

### 3.4.1.8 Test třídění karet (Wisconsin Card Sorting Test - WCST)

Wisconsin Card Sorting Test (v českém překladu Wisconsin test třídění karet; zkrácené WCST) je nástroj k měření exekutivních funkcí. Často bývá také označován za test frontálních funkcí, tedy test hodnotící exekutivní funkce lokalizované v prefrontální kůře frontálního laloku, jejíž poškození pak vede k selhávání v úloze. Hlavním požadavkem testu je schopnost přesunout kognitivní strategie v souvislosti se změnou prostředí. WCST je označován za test měřící schopnost strategického plánování a účelného jednání při současném využití zpětné vazby a nutnosti modifikovat impulzivní reakce. Test vyvinuli Berg a Grant, ale byl to Heaton, kdo jej standardizoval a publikoval klinickou verzi (Berg, 1948; Grant a Berg, 1948; Heaton, 1981; 1993. Cit dle: Strauss et al., 2006). Vyšetřovaný musí být schopen vytvořit si odpovídající mentální reprezentaci předloženého problému, včetně možných alternativ řešení, a posléze zvolit vhodný postup, který je nutné správně realizovat a dle dosaženého výsledku pružně modifikovat. Jedná se o manipulační techniku. Test se zadává ve verzi tužka-papír anebo v počítačové verzi. Pro tuto práci jsme použili počítačovou verzi programu (WCST: computer version 3) (Heaton, 1999). Administrace WCST není časově ohraničena. Testovaný subjekt musí správně odhalit princip (barva, tvar či počet), dle kterého má přiřazovat odpověďové karty k jedné ze čtyř daných karet podnětových. Examinátor (nebo počítačový program) každé přiřazení označí buď za správné, či nikoliv, čímž poskytuje zpětnou vazbu nutnou ke splnění úkolu. Ve chvíli, kdy proband platný princip správně pochopí (v podobě dosažení deseti konsektivních správných odpovědí), je toto pravidlo změněno na jiné, dle předem daného klíče (C F N C F N). Proband na tuto změnu není upozorněn. Celý proces se opakuje, dokud není dosaženo šesti kategorií nebo vyčerpáno všech 128 karet, které jsou k dispozici. Test umožní vyčíslit řadu hodnot. Pro účely této práce jsme sledovali hodnoty, které se jeví nejcitlivější k evaluaci kognitivních funkcí: počet dosažených kategorií (No. of categories completed; CAT) a počet perzeverativních chyb (Perseverative errors; PE; hodnota se udává i v procentech pPE) (Lezak, 2004; Strauss et al., 2006), a dále hodnoty citlivé k deficitu u schizofrenie (CAT, PE a Perseverative responses; PR - hodnota se udává i v procentech pPR) počet administrovaných karet (Number of trials administered; ADM), počet chyb (Errors; ERR - hodnota se udává i v procentech pERR), konceptuální úroveň odpovědí (Conceptual level response; CLR - hodnota se udává i v procentech pCLR ) a schopnosti učení se (Learning to learn; LL).



(Palmer a Heaton, 2000). Tam, kde to vyhodnocení testů umožňuje, jsme použili hodnoty v procentech.

### **3.4.2 Frankfurtská škála obtíží a psychiatrické posuzovací stupnice**

#### **3.4.2.1 Frankfurtstká škála obtíží (FBF - Frankfurter Beschwerde-Fragebogen)**

Frankfurtská škála potíží (FBF) je speciální škála pro schizofrenní pacienty a její manuál byl vydán nakladatelstvím Springer (Süllwold, 1986). Překlad do českého jazyka byl proveden MUDr. Ondřejem Pěčem. Škála popisuje symptomy, které pocházejí ze sdělení pacientů schopných komunikace a reflexe. Výroky jsou využívány k získání informací o teoretických vztazích, o statistických kritériích kvality, o principech použití (kvůli zabránění falešných interpretací) a o empirických výsledcích. FBF v zásadě zachycuje kvantitativně subjektivní váhu samo sebou vnímaných deficitních poruch v podobě 98 popisů/výroků, na které proband odpoví “ANO”-“NE”. FBF umožňuje opětovné a aktuální poznání kognitivního fungování. V naší studii proband odpovídal ANO pouze tehdy, pokud se daná obtíž vyskytla v posledních 14 dnech. Součtová hodnota škály je měřítkem subjektivní váhy registrovaných poruch, a není měřítkem závažnosti onemocnění.

Klíčové poruchy se uspořádaly do 10 kategorií/škál podle fenomenologických společných vlastností (Ztráta kontroly, Senzorické iritace, Poruchy vnímání, Řeč, Myšlení, Paměť, Motorika, Ztráta automatismu, Anhedonie a strach a Přehlcení podněty. Podrobný popis subškál viz příloha 3). Každá ze škál je zastoupena 10 otázkami, pouze škála „Ztráta kontroly“ osmi. U každé z otázek v dotazníku je uvedeno číslo příslušné škály, kterou otázka mapuje.

Při administraci proband vyplňuje škálu sám. Většina postižených je přetížena pokud jsou od nich očekávány spontánní popisy, nebo pokud je požadováno a přímo dotazováno rozpoznání nemoci ve více abstraktním smyslu (neboť tyto fenomény jsou také symptomy onemocnění). Proto byla při vytváření dotazníku zohledněna omezení schopnosti vnímání a zpracování, která jsou charakteristická pro onemocnění. V naší studii jsme využili subjektivní škály FBF ke korelaci s objektivními měřítky kognice.

#### **3.4.2.2 Psychiatrické posuzovací stupnice**

### **Positive and Negative Syndrome Scale (Škála pozitivní a negativní symptomatologie - PANSS)**

Škála PANSS obsahuje celkem 30 položek kvantifikujících 7 pozitivních, 7 negativních a 16 klinických příznaků obecné symptomatologie schizofrenního onemocnění. Položky jsou hodnoceny na sedmibodové stupnici (Kay, et al., 1987). Škála je zadávána školeným zdravotníkem.

### **Clinical Global Impression Scale (Škála klinického hodnocení - CGI)**

Škála hodnotí na sedmibodové stupnici závažnost a změnu onemocnění (Guy, 1976), je hodnocena zdravotníkem na základě jeho klinických zkušeností se sledováním onemocnění. Při prvním hodnocení se hodnotí jak závažně se pacient jeví vzhledem k ostatním pacientům se stejným onemocněním (závažnost). Při kontrolní hodnocení se porovnává aktuální stav a jeho změna vzhledem ke vstupnímu hodnocení (změna).

## **3.5 Časový harmonogram studie**

### **Zahájení studie:**

Informovaný souhlas, potvrzení diagnózy, záznam demografických údajů, údajů o nemoci a terapii. Vyšetření pomocí baterie neuropsychologických testů, administrace psychiatrických posuzovacích škál, a škály subjektivního hodnocení kognice.

### **Intervence - Remediacce:**

Program počítačové rehabilitace byl administrován po dobu 8 týdnů, ve frekvenci 3x týdně, každé sezení v délce trvání 90 minut. V případě potřeby byly zaznamenány všechny změny medikace; navíc kdykoliv v případě klinické deteriorace psychického stavu a změny medikace byly znovu administrovány psychiatrické škály.

### **Ukončení:**

Po 8 týdnech znovu vyšetření pomocí baterie neuropsychologických testů, administrace psychiatrických posuzovacích škál, škály subjektivního hodnocení kognice. Záznam údajů o terapii.

## 4 Sledované proměnné a statistické zpracování dat

Účastníci studie primárně pocházeli z Psychiatrického centra Praha a z Psychiatrické léčebny Praha – Bohnice, jednalo se o ambulantní pacienty. Zbývající pacienti pocházeli z pražských denních stacionářů pro psychotické pacienty a z ostatních psychiatrických ambulancí. Data byla získávána přímo v Psychiatrickém centru Praha. Data sbírali psychiatři (škály) a psychologové (neuropsychologické testy). Trénink vedl klinický psycholog. V obou případech byli vyšetřující zaslepení.

Skóry a subskóry testů výše popsané testové baterie a subjektivní hodnocení kognice (FBF) jsou základními sledovanými závislými proměnnými. Jako spoluproměnné byly zaznamenány skóry a subskóry psychiatrických posuzovacích stupnic (PANSS, CGI). Pro externí validitu sloužily především demografické nezávislé proměnné a předpoklady k učení (RAVEN).

Sledovali jsme vztah mezi výsledky neuropsychologické testové baterie a výsledky subjektivního hodnocení kognice a efektem remediace (změna v čase) a to měřením před a po remediaci. Výsledky byly zpracovány pomocí statistického programu SPSS 15.0. K testování rozdílů byly užity metody testování rozdílů středních hodnot a testování závislostí pomocí korelačních koeficientů. Vzhledem k nižšímu počtu probandů šlo ve většině případů o neparametrické testy: Wilcoxonův párový test, Mann-Whitney U test a Kruskal-Wallis test; tam, kde to dovolovalo jejich užití, pak parametrické testy: One-Way ANOVA. Veškeré testování probíhalo na 95% hladině spolehlivosti (tzn.  $p < 0,050$ ).

## 5 Výsledky

### 5.1 Popis souboru

V průběhu studie byl vzorek zredukován z původních 60 v experimentální skupině na 44 a z původních 39 v kontrolní na 33 (tab.5). Hlavními důvody redukce velikosti experimentální skupiny byly relaps (4 osoby), neschopnost dokončit program z jiného důvodu, jako bylo například stěhování (1 subjekt), nástup do školy nebo zaměstnání, ztráta zájem o programu (5 subjektů), vyřazení z databáze pro nevalidní data nebo odmítnutí pacientů dokončit testování (6). Žádný subjekt v experimentální skupině nebyl vyřazen z důvodu neschopnosti zvládnout samotný program. 5 subjektů z kontrolní skupiny bylo vyřazeno poté co se nedostavili ke kontrolnímu testování po 8 týdnech, 1 subjekt byl vyřazen z důvodu relapsu psychického onemocnění.

Počet mužů v experimentální skupině byl vyšší než počet mužů v kontrolní skupině. Počet žen se nelišil (tab.6). Průměrný věk byl u experimentální skupiny 30,9 roků, u kontrolní skupiny 32,3 let (tab.7). Experimentální skupina měla větší zastoupení mladších lidí, zatímco kontrolní skupina byla věkově poměrně vyrovnaná (graf.2). Experimentální skupina měla větší podíl vysokoškolsky vzdělaných a naopak menší podíl lidí s maturitou, kdežto kontrolní skupina měla největší počet lidí s maturitou (graf.3). Hodnoty testu Ravenovy progresivní matrice měly obě skupiny vyrovnané (pouze u experimentální skupiny minimální hodnocení testu začíná na vyšší hodnotě než u kontrolní skupiny) (tab.8). Symptomatologie měřená pomocí škály PANSS a CGI neukázala signifikantní rozdíl mezi skupinami a zároveň potvrdila stabilní symptomatologii obou skupin v průběhu výzkumu (tab. 9; graf 4). Co se týče funkčnosti, před nástupem do kognitivní remediace byla většina klientů dlouhodobě nezaměstnaná nebo pobírala invalidní důchod (ID), 20% z nich bylo stále vedeno jako studenti nebo zaměstnanci (v tomto případě evidování na pracovním úřadě) a 18% bylo v invalidním důchodu a současně pracovali v chráněných dílnách. Kontrolní soubor vykazoval větší funkčnost. Skupiny fungujících pacientů bez ID a částečně fungujících pacientů s ID (kódy 1 a 2) byly v souboru zastoupeny obě po 36%. 21% pacientů mělo chráněné zaměstnání a 2 pacientky z kontrolního souboru byly na mateřské dovolené (tab.10). Co se týče délky onemocnění, měřené počtem měsíců a délkou léčby, nejdéle se léčili pacienti z kontrolní skupiny (tab.11)

Výsledky testování rozdílu mezi průměrnými hrubými skóry proměnných jednotlivých testů a průměry odpovídajících norem celkového studijního souboru

ukázaly, že statisticky významné rozdíly vstupních hodnot neuropsychologických testů lze nalézt pouze u TMT A, B (0,008; 0,025), ale trend k horšímu výkonu oproti normě byl patrný. Při rozdělení souboru na skupiny byl statisticky významný rozdíl mezi hrubými skóry proměnných a odpovídajícími normami ve směru k deficitu potvrzen opět u TMT A, B (0,049; 0,035) a pouze u remediační skupiny. Opět, obecný trend k horšímu výkonu oproti normě byl patrný. Kontrolní skupina byla statisticky lepší v hodnotě CFT-RO po 30 min (0,019) oproti normě. (tabs. 12; 13)

Deskriptivní statistiky: počet účastníků		
	kontrolní skupina	experimentální skupina
1.testování	39	60
2.testování	33	44

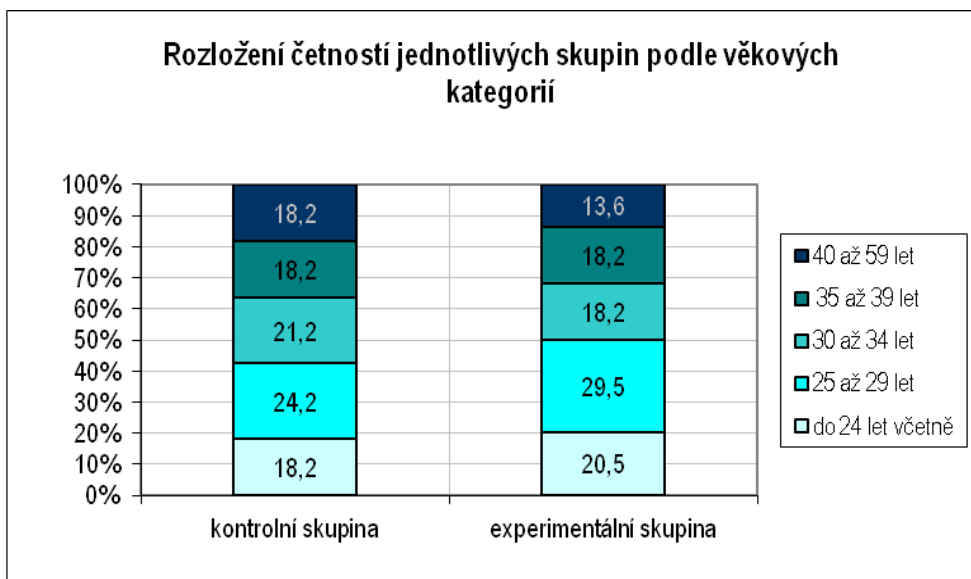
Tab.5: Celkový soubor 1. a 2. testování - rozdělení podle skupin

Deskriptivní statistika: pohlaví		
	kontrolní skupina	experimentální skupina
Muži	18	29
Ženy	15	15

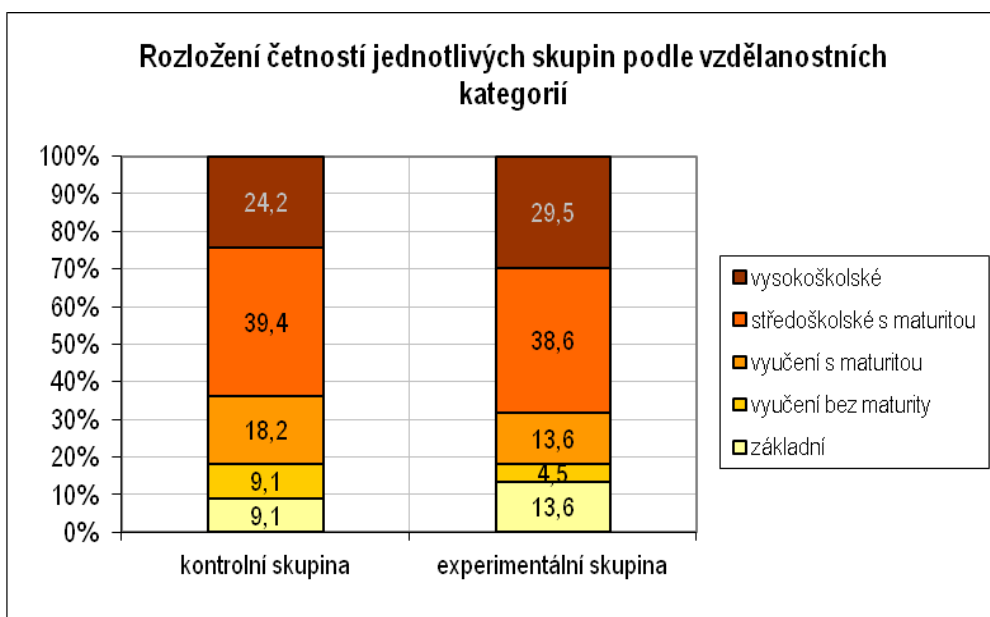
Tab.6: Studijní soubor - demografické charakteristiky – pohlaví

Deskriptivní statistika: věk		
	kontrolní skupina	experimentální skupina
průměr	32,3	30,9
medián	32	30
standardní odchylka	8,6	7,6
minimum	20	18
maximum	59	53
N	33	44

Tab.7: Studijní soubor - demografické charakteristiky - věk



Graf..2: studijní soubor – věkové rozložení



Graf.3: studijní soubor rozložení podle vzdělání

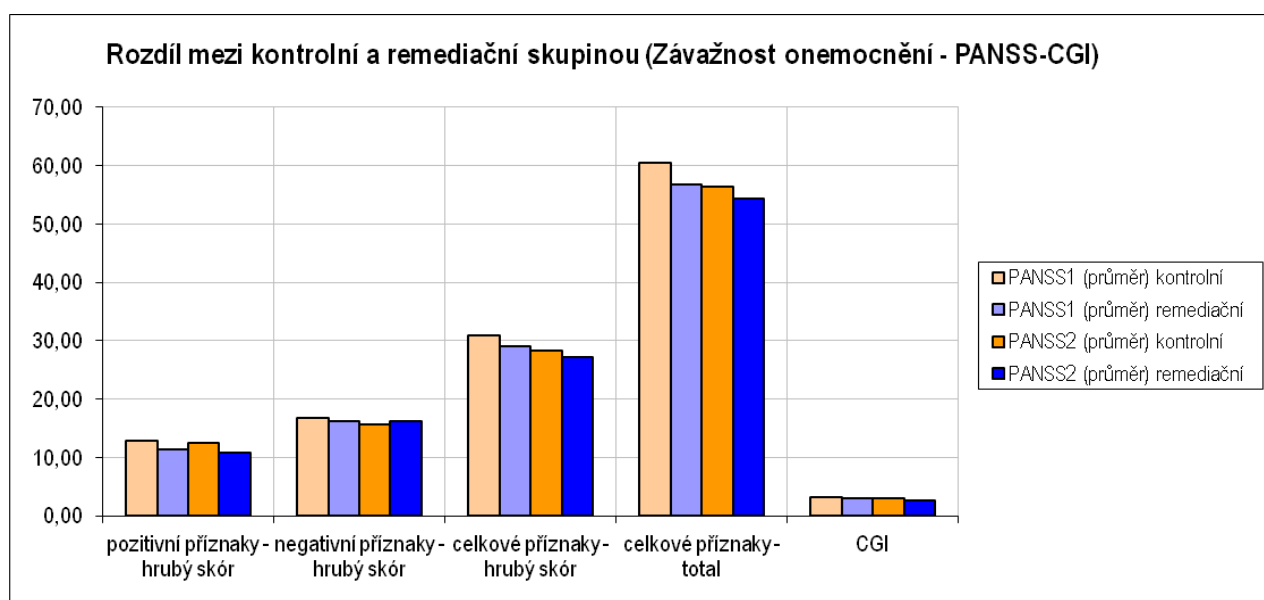
Deskriptivní statistiky RAVENU u jednotlivých skupin		
	kontrolní skupina	experimentální skupina
průměr	47,5	47,9
medián	49	49
standardní odchylka	9,8	8,0
minimum	17	24
maximum	59	59
N	33	44

Tab.8: Vstupní hodnoty Ravenovy progresivní matrice

Rozdíl mezi kontrolní (N=33) a experimentální (N=44) skupinou – PANSS a CGI						
	PANSS-CGI/1 (průměr)		Sig.1*	PANSS-CGI/2 (průměr)		Sig.2*
	kontrolní	experimentální		kontrolní	experimentální	
PANSS pozitivní příznaky	12,84	11,44	0,196	12,45	10,76	0,302
PANSS negativní příznaky	16,71	16,22	0,918	15,65	16,29	0,516
PANSS obecné příznaky	30,84	29,00	0,480	28,23	27,21	0,814
celkové příznaky - total	60,39	56,71	0,463	56,32	54,26	0,841
CGI	3,24	2,95	0,214	3,03	2,70	0,307

\* Mann-Whitney U test; rozdíl mezi kontrolní a experimentální skupinou v rámci obou testování zvlášť, na hladině významnosti  $p < 0,050$  (test pracuje s průměry proměnných); statisticky významné rozdíly jsou vyznačeny žlutě

Tab.9: Vstupní a výstupní hodnoty symptomatologie (PANSS a CGI)



Graf 4: Závažnost onemocnění – rozdíly mezi skupiny

Rozložení četností jednotlivých skupin podle zaměstnanosti				
úroveň funkčnosti	kontrolní skupina		experimentální skupina	
	abs.	rel. [%]	abs.	rel. [%]
zaměstnaní x student (nemá ID)	12	36,3	9	20,5
nezaměstnaní nebo s ID+ bez práce	12	36,3	27	74,4
ID + chráněné pracoviště, nebo brigáda	7	21,2	8	18,2
rodičovská dovolená	2	6,1	0	0,0
Celkem	33	100,0	44	100,0

Tab.10: zaměstnanost

Deskriptivní statistiky léčby (v měsících)		
	kontrolní skupina	experimentální skupina
Medián	108	48
Minimum	12	12
Maximum	276	336
N	33	44

Tab .11: délka léčby

Testování rozdílů mezi normou a jednotlivými testy			
	průměrný hrubý skór	průměr odpovídající normy	Sig.*
AVLT1	47,05	54,73	0,657
AVLT1 po 3 min	7,94	11,71	0,430
OC1	15,51	17,22	0,175
PROZ1	14,93	16,14	0,090
CFT-RO	32,09	33,16	0,662
CFT-RO po 3 min	18,59	18,90	0,138
CFT-RO po 30 min	18,26	17,26	0,148
TMTA1	37,39	25,39	0,008
TMTB1	98,34	58,06	0,025
WCST1_AD	100,53	96,96	0,252

\* neparametrický Kruskal-Wallis test; testování rozdílů hrubých skórů vzhledem k průměrné hodnotě odpovídající normy;  $p < 0,050$

Tab. 12: Testování rozdílů mezi normou a jednotlivými testy – Celá skupina

Testování rozdílů mezi normou a jednotlivými testy pro každou skupinu zvlášť						
	průměrný hrubý skór		průměr odpovídající normy		Sig.*	
	kontrolní	experimentální	kontrolní	experimentální	kontrolní	experimentální
AVLT1	48,48	45,98	54,67	54,77	0,711	0,589
AVLT1 po 3 min	5,94	9,43	11,69	11,73	0,632	0,122
OC1**	16,06	15,09	17,18	17,25	0,612	0,377
PROZ1	14,58	15,21	16,14	16,15	0,089	0,421
CFT-RO	32,15	32,04	33,14	33,17	0,298	0,653
CFT-RO po 3 min	19,60	17,80	18,84	18,94	0,070	0,984



CFT-RO 30 min	19,17	17,52	17,22	17,29	0,019	0,590
TMTA1	36,70	37,93	25,57	25,26	0,113	0,049
TMTB1	99,36	97,56	58,58	57,67	0,415	0,035
WCST1_AD	97,12	103,14	86,33	87,02	0,241	0,721

\* neparametrický Kruskal-Wallis test; testování rozdílů hrubých skóre vzhledem k průměrné hodnotě odpovídající normy;  $p < 0,050$

\*\*One-Way ANOVA (neparametrický test nebylo možné provést; proto byl proveden parametrický)

Tab.13: Výsledky testování rozdílů mezi normou a jednotlivými testy – každá skupina zvlášť

## 5.2 Výzkumné hypotézy

**Hypotéza č. 1: Kognitivní výkon u experimentální skupiny po ukončení 8týdenní kognitivní remediace, měřený vybranými neuropsychologickými testy, bude signifikantně lepší v porovnání se vstupním výkonem.**

Při zpracování dat Wilcoxonovým párovým testem bylo možné tuto hypotézu potvrdit na požadované hladině významnosti  $p < 0,05$  u 14 z 29 proměnných u experimentální skupiny. Signifikantní rozdíl ve výsledcích směrem ke zlepšení se ukázal v 6 neuropsychologických testů. U testů komplexních figur (CFT-RO a CFT-T) se signifikantně zlepšily hodnota Kopie ( $p=0,000$ ), a hodnoty Po 3min (0,000) a Po 30 min (0,000). U subtestu opakování čísel z WAIS-III se signifikantně zlepšily hodnoty celkového skóre ( $p=0,008$ ) a opakování čísel pozpátku ( $p=0,002$ ), dále u subtestu z WMS-III prostorový rozsah došlo k signifikantnímu zlepšení v hodnotách celkového skóre ( $p=0,002$ ) a prostorový rozsah pozpátku ( $p=0,014$ ), ke zlepšení došlo v hodnotách TMT, B a dále došlo k signifikantnímu zlepšení u testu CPT a to v hodnotě variabilita výkonu ( $p=0,011$ ) a u testu WCST a to v hodnotách počet administrací ( $p=0,000$ ), procento chyb ( $p=0,000$ ), procento perzeveračních odpovědí ( $p=0,000$ ), procento perzeveračních chyb ( $p=0,000$ ) a procento konceptuální úrovně odpovědí ( $p=0,000$ ). Původní předpoklad lze potvrdit jen částečně. (tab.14)

Rozdíl mezi 1. a 2. testováním - Paměťový test učení (AVLT) zvlášť u kontrolní (N=33) a experimentální (N=44) skupiny						
	kontrolní(mediány)		Sig.K*	experimentální (mediány)		Sig.R*
	AVLT1	AVLT2		AVLT1	AVLT2	

Sada A	45,00	48,50	0,797	45,50	46,00	0,861
opakování	4,00	2,00	0,369	3,00	4,00	0,760
konfabulace	1,00	0,00	0,703	1,00	1,00	0,870
Pokus VI po 3 m.	7,00	7,00	0,390	10,00	10,00	0,179
Vybavení po 30 m.	10,00	9,00	0,979	9,00	9,50	0,156
Rozdíl mezi 1. a 2. testováním - Reyova (CFT-RO) a Taylorova figura (CFT-T) zvlášť u kontrolní (N=33) a experimentální (N=44) skupiny						
	kontrolní (mediány)		Sig.K*	experimentální (mediány)		Sig.R*
	CFT-RO	CFT-T		CFT-RO	CFT-T	
kopie	34,00	34,50	0,276	33,00	34,00	0,010
po 3 min.	20,00	26,00	0,001	17,75	25,00	0,000
po 30 min.	19,50	25,00	0,003	17,00	25,00	0,000
Rozdíl mezi 1. a 2. testováním - Opakování čísel (OC) zvlášť u kontrolní (N=33) a experimentální (N=44) skupiny						
	Kontrolní (mediány)		Sig.K*	Experimentální (mediány)		Sig.R*
	OC1	OC2		OC1	OC2	
celkový skór	15,00	15,00	0,951	14,00	16,50	0,008
dopředu	9,00	9,00	0,782	9,00	10,00	0,333
pozpátku	7,00	7,00	0,288	6,00	7,00	0,002
Rozdíl mezi 1. a 2. testováním - Prostorový rozsah (PROZ) zvlášť u kontrolní (N=33) a experimentální (N=44) skupiny						
	kontrolní (mediány)		Sig.K*	experimentální (mediány)		Sig.R*
	PROZ1	PROZ2		PROZ1	PROZ2	
celkový skór	15,00	14,00	0,591	15,00	17,00	0,002
dopředu	8,00	7,00	0,171	8,00	8,00	0,119
pozpátku	7,00	7,00	0,542	7,00	8,00	0,014
Rozdíl mezi 1. a 2. testováním - Test cesty (TMT) zvlášť u kontrolní (N=33) a experimentální (N=44) skupiny						
	kontrolní (mediány)		Sig.K*	experimentální (mediány)		Sig.R*
	TMT1	TMT2		TMT1	TMT2	
sekundy A	31,00	32,00	0,097	33,00	32,00	0,051
sekundy B	84,00	70,50	0,004	76,00	69,00	0,002
Rozdíl mezi 1. a 2. testováním - Test pozornosti (CPT) zvlášť u kontrolní (N=33) a experimentální (N=44) skupiny; počítáno za pomoci T-skórů						
	kontrolní (mediány)		Sig.K*	experimentální (mediány)		Sig.R*
	CPT1	CPT2		CPT1	CPT2	
omission	48,76	47,10	0,036	51,06	49,71	0,581
comission	54,49	50,68	0,469	50,59	48,42	0,109
celkový reakční čas	49,77	52,77	0,385	55,05	52,81	0,218
variabilita výkonu	47,91	50,59	0,250	57,83	47,60	0,011
detektabilita	52,37	51,95	0,161	52,18	52,32	0,902
perzeverace	46,79	46,79	0,245	46,79	45,91	0,538
Rozdíl mezi 1. a 2. testováním - Wisconsin test (WCST) zvlášť u kontrolní (N=33) a experimentální (N=44) skupiny						
	kontrolní (mediány)		Sig.K*	experimentální (mediány)		Sig.R*
	WCST1	WCST2		WCST1	WCST2	
CAT	6,00	6,00	0,258	6,00	6,00	0,106

ADM	88,00	92,50	0,951	107,00	79,50	0,000
pERR	18,00	16,50	0,524	24,00	13,50	0,000
pPR	9,00	8,50	0,922	14,00	7,50	0,000
pPE	9,00	8,50	0,787	12,00	7,50	0,000
pCLR	80,00	81,00	0,450	73,00	85,00	0,000
LL	0,00	-1,67	0,171	-0,15	0,00	0,265

\* Mann-Whitney U test; rozdíl mezi kontrolní a remediální skupinou v rámci obou testování zvlášť, na hladině významnosti  $p < 0,050$  (test pracuje s průměry proměnných); statisticky významné rozdíly jsou vyznačeny žlutě

Tab.14: Rozdíl mezi 1. a 2. Testováním kognitivního výkonu– každá skupina zvlášť.

**Hypotéza č. 2: Kognitivní výkon u experimentální skupiny po ukončení 8týdenní kognitivní remediace, měřený vybranými neuropsychologickými testy, bude signifikantně lepší v porovnání s výsledky testů skupiny kontrolní.**

Při zpracování dat Mann-Whitney U testem bylo možné tuto hypotézu potvrdit na požadované hladině významnosti  $p < 0,05$  u pěti z 29 proměnných u experimentální skupiny. Signifikantní rozdíl ve výsledcích směrem ke zlepšení se ukázal ve čtyřech neuropsychologických testech. Jednalo se o Paměťový test učení (AVLT), kde významného signifikantního rozdílu dosáhl jeden subskór, Pokus VI ( $p=0,010$ ), dále v testu prostorový rozsah, kde došlo k signifikantnímu zlepšení v subtestech celkový skór ( $p=0,005$ ) a prostorový rozsah - dopředu ( $p=0,003$ ), k signifikantnímu zlepšení došlo i v testu setrvalé pozornosti (CPT) a to v hodnotě perzeverace ( $p=0,040$ ) a v testu třídění karet (WCST), kde se hodnota počet kategorií ( $p=0,024$ ) signifikantně zlepšila (viz tab.15). Výsledky kontrolní skupiny ukázaly zlepšení pouze u jedné proměnné jednoho testu a to u testu AVLT Pokus po 3 min. Původní předpoklad lze potvrdit částečně.

Rozdíl mezi kontrolní (N=33) a experimentální (N=44) skupinou - Paměťový test učení (AVLT)						
	AVLT1 (průměr)		Sig.1*	AVLT2 (průměr)		Sig.2*
	kontrolní	experimentální		kontrolní	experimentální	
Sada A	48,48	45,98	0,493	48,06	46,25	0,448
opakování	5,42	3,98	0,279	4,47	4,09	0,442
konfabulace	1,36	1,66	0,382	1,41	1,77	0,360
<b>Pokus VI po 3m</b>	<b>5,94</b>	<b>9,43</b>	<b>0,002</b>	<b>6,53</b>	<b>9,93</b>	<b>0,010</b>
Vybavení po 30 m.	9,21	9,14	0,820	9,00	9,32	0,763
Rozdíl mezi kontrolní (N=33) a experimentální (N=44) skupinou - Reyova (CFT-RO) a Taylorova figura (CFT-T)						
	RFIG (průměr)		Sig.1*	TFIG (průměr)		Sig.2*
	kontrolní	experimentální		kontrolní	Experimentální	
kopie	32,15	32,04	0,145	33,41	32,97	0,540

po 3 min.	19,60	17,80	0,281	23,70	24,49	0,801
po 30 min.	19,17	17,52	0,231	23,17	23,73	0,861
<b>Rozdíl mezi kontrolní (N=33) a experimentální (N=44) skupinou - Opakování čísel (OC)</b>						
	OC1 (průměr)		Sig.1*	OC2 (průměr)		Sig.2*
	kontrolní	experimentální		kontrolní	experimentální	
celkový skór	16,06	15,09	0,450	15,34	16,55	0,201
dopředu	9,30	9,16	0,844	9,34	9,50	0,541
pozpátku	7,12	5,98	0,102	7,75	7,18	0,911
<b>Rozdíl mezi kontrolní (N=33) a experimentální (N=44) skupinou - Prostorový rozsah (PROZ)</b>						
	PROZ1 (průměr)		Sig.1*	PROZ2 (průměr)		Sig.2*
	kontrolní	experimentální		kontrolní	experimentální	
celkový skór	14,58	15,21	0,487	13,97	16,50	0,005
dopředu	7,76	8,14	0,410	7,25	8,66	0,003
pozpátku	7,42	7,07	0,770	7,53	7,84	0,310
<b>Rozdíl mezi kontrolní (N=33) a experimentální (N=44) skupinou - Test cesty (TMT)</b>						
	TMT1 (průměr)		Sig.1*	TMT2 (průměr)		Sig.2*
	kontrolní	experimentální		kontrolní	experimentální	
sekundy A	36,70	37,93	0,571	34,84	36,05	0,538
sekundy B	99,36	97,56	0,908	89,78	83,84	0,979
<b>Rozdíl mezi kontrolní (N=33) a experimentální (N=44) skupinou - Test pozornosti (CPT); počítáno za pomoci T-skórů</b>						
	CPT1 (průměr)		Sig.1*	CPT2 (průměr)		Sig.2*
	kontrolní	experimentální		kontrolní	experimentální	
omissions	90,31	56,18	0,789	72,25	62,05	0,833
comissions	52,91	48,36	0,301	52,14	46,60	0,385
celkový reakční čas	56,08	87,20	0,416	54,72	84,81	0,866
variabilita výkonu	53,49	54,05	0,144	55,77	49,05	0,360
detektabilita	52,35	46,88	0,413	49,39	47,04	0,825
perseverace	65,31	60,21	0,580	75,25	56,13	0,040
<b>Rozdíl mezi kontrolní (N=33) a experimentální (N=44) skupinou - Wisconsin test (WCST)</b>						
	WCST1 (průměr)		Sig.1*	WCST2 (průměr)		Sig.2*
	kontrolní	experimentální		kontrolní	experimentální	
CAT	5,06	5,12	0,612	4,69	5,45	0,024
ADM	97,12	103,14	0,320	98,69	87,39	0,062
pERR	24,91	28,53	0,216	24,22	21,18	0,429
pPR	13,76	17,12	0,133	13,88	13,02	0,531
pPE	12,55	14,86	0,213	12,47	11,20	0,364
pCLR	68,97	64,33	0,226	68,84	76,68	0,399
LL	-1,33	-3,47	0,856	-1,32	-0,20	0,146

\* Wilcoxonův párový test; rozdíl mezi 1. a 2. testováním zvláště u každé skupiny, na hladině významnosti  $p < 0,050$  (test pracuje s mediány proměnných); statisticky významné rozdíly jsou vyznačeny žlutě

Tab 15: Výsledky rozdílu kognitivního výkonu mezi experimentální a kontrolní skupinou

**Hypotéza č.3: Subjektivní hodnocení kognice u experimentální skupiny po ukončení 8týdenní kognitivní remediace, měřené škálou subjektivního hodnocení, bude signifikantně lepší v porovnání s výsledky u skupiny kontrolní.**

Při zpracování dat Mann=Whitney U testem nebylo možné tuto hypotézu potvrdit na požadované hladině významnosti  $p < 0,05$  při porovnání proměnných obou skupin. Z hlediska subjektivního hodnocení kognice experimentální skupina při prvním hodnocení vykazovala větší hodnotách ve složkách potíže s Motorickou koordinací ( $p=0,045$ ) (tab.16). Při porovnání skupin zvláště Wilcoxonovým parovým testem byly nalezeny statisticky významné rozdíly mezi 1. a 2. testováním FBF jen u remediační skupiny. Vyšších hodnot ve FBF bylo dosahováno při 1. testování u proměnných ukazující na potížích Ztráta kontroly ( $p=0,001$ ), Komplexní vnímání ( $p=0,029$ ), Řeč ( $p=0,000$ ), Myšlení ( $p=0,001$ ), Paměť ( $p=0,003$ ), Motorika ( $p=0,015$ ), Ztráta automatismů ( $p=0,015$ ), Přehlcení podněty ( $p=0,040$ ) a Sumární hodnota ( $p=0,000$ ) (tab.17). Původní předpoklad při porovnání obou skupin se signifikantně nepotvrdil.

Rozdíl mezi kontrolní (N=33) a experimentální (N=44) skupinou - Frankfurtská škála obtíží (FBF)						
	FBF1 (průměr)		Sig.1*	FBF2 (průměr)		Sig.2*
	kontrolní	experimentální		kontrolní	experimentální	
ztráta kontroly	2,06	2,88	0,076	2,06	1,83	0,750
Vnímání (jednoduché)	1,19	1,67	0,743	1,06	1,23	0,441
Vnímání (komplexní)	1,03	1,86	0,187	1,13	0,98	0,076
řeč	3,26	3,84	0,455	3,10	2,56	0,821
myšlení	3,52	4,58	0,131	2,90	3,07	0,595
paměť	3,55	4,02	0,382	3,29	2,81	0,709
motorika	1,39	2,28	0,045	1,35	1,69	0,502
ztráta automatismů	3,52	3,88	0,398	3,13	2,98	0,739
ahedonie a úzkost (deprese)	2,29	3,12	0,100	2,32	2,90	0,297
přehlcení podněty	3,06	4,00	0,148	2,65	3,29	0,287
Sumární hodnota	24,84	32,23	0,135	23,00	23,05	0,717

\* Mann-Whitney U test; rozdíl mezi kontrolní a experimentální skupinou v rámci obou testování zvláště, na hladině významnosti  $p < 0,050$  (test pracuje s průměry proměnných); statisticky významné rozdíly jsou vyznačeny žlutě

Tab.16: Výsledky rozdílu subjektivní hodnocení kognice mezi experimentální a kontrolní skupinou

Rozdíl mezi 1. a 2. testováním - Frankfurtská škála obtíží (FBF) zvláště u kontrolní (N=33) a remediační (N=44) skupiny						
	kontrolní (mediány)		Sig.K*	remediační (mediány)		Sig.R*
	FBF1	FBF2		FBF1	FBF2	
ztráta kontroly	2,00	1,00	0,825	3,00	1,00	0,001
vnímání (jednoduché)	1,00	0,00	0,844	0,00	0,00	0,261

vnímání (komplexní)	1,00	1,00	0,265	1,00	0,00	0,029
řeč	3,00	2,00	0,753	4,00	2,00	0,000
myšlení	3,00	3,00	0,235	4,00	2,00	0,001
paměť	4,00	2,00	0,753	4,00	2,00	0,003
motorika	1,00	1,00	0,356	2,00	1,00	0,015
ztráta automatismů	3,00	3,00	0,968	3,00	2,00	0,015
ahedonie a úzkost (deprese)	2,00	1,00	0,982	3,00	3,00	0,682
přehlcení podněty	3,00	3,00	0,361	4,00	2,50	0,040
Sumární hodnota	27,00	24,00	0,745	31,00	17,00	0,000

\* Wilcoxonův párový test; rozdíl mezi 1. a 2. testováním zvlášť u každé skupiny, na hladině významnosti  $p < 0,050$  (test pracuje s mediány proměnných); statisticky významné rozdíly jsou vyznačeny žlutě

Tab.17: Rozdíl mezi 1. a 2. Testováním kognitivního výkonu– každá skupina zvlášť.

## 6 DISKUZE

Výsledky realizovaného výzkumu potvrdily předpoklad, že cílená 8 týdenní remediace pomocí počítačů má statisticky signifikantně pozitivní krátkodobý vliv na kognitivní výkon měřený neuropsychologickými testy. Naše data ukazují, že ke zlepšení funkcí může dojít i díky efektu generalizace. Toto zlepšení je signifikantní i při porovnání s kontrolní skupinou nemocných, kteří jsou bez intervence. Rovněž subjektivní hodnocení kognice po absolvování 8týdenního remediačního programu je významně lepší, avšak mezi experimentální a kontrolní skupinou nebyl signifikantní rozdíl.

### 6.1 Interpretace výsledků podle sledovaných proměnných

Ze tří navrhovaných výzkumných hypotéz se podařilo potvrdit v různé míře všechny. První hypotéza předpokládala, že dojde k signifikantnímu zlepšení kognitivního výkonu u experimentální skupiny a to v porovnání se vstupním výkonem. Podobně jako u jiných studií, ať už využívajících cílený počítačový přístup anebo přístup kombinovaný, dochází po programu k parciálnímu zlepšení (tab.14 ) (McGurk et al., 2007). Zdá se, že ke globálnějšímu ovlivnění dochází až v komplexních programech zahrnujících i psychiatrickou rehabilitaci.

*Paměťový test učení (AVLT)*, zachycuje v této studii kognitivní doménu popsanou iniciativou MATRICS jako verbální učení (Green et al., 2004) Test je zaměřený na bezprostřední a krátkodobou verbální paměť, vybavování a proces učení (Lezak, 2004). Test reflektuje i oddálené vybavování a způsob zpracování informace. Data získaná naším výzkumem ukazují, že po 8 týdenním programu nedošlo u experimentální skupiny k statisticky signifikantní pozitivní změně v krátkodobém ani v dlouhodobém vybavování v porovnání s vstupními hodnotami. Vzhledem k tomu, že u vybraného programu (PSS CogRehab) není k dispozici česká verze, byl program použit v původní verzi, v angličtině. Z tohoto důvodu byly vynechány veškeré úlohy verbálního typu, včetně tréninku verbální paměti (viz 3.3, emp. části). U AVLT jsme chtěli ověřit, zda dojde ke generalizaci funkce verbálního učení a vybavování při trénování jiné kognitivní složky jak k tomu došlo v jiných studiích (Rodriguez et al., 2004; Medalia et al., 2005). Data získaná v našem výzkumu jsou v souladu s daty jiných výzkumů. Již po 5-15 hodinách remediace dochází ve většině funkcí k detekovatelnému krátkodobému

zlepšení (Wykes et al., 2011), ale podle literárních údajů významnější zlepšení verbální schopnosti učení vyžaduje zaměřený, dlouhodobý, intenzivní přístup, bez ohledu na to zda se jedná o počítačový program nebo přístup tužka-papír (Sartory et al., 2005; McGurk, 2007). Pro efektivní trénink je zapotřebí použít kombinaci metod drilu a nácviku strategií (Wykes a Reeder, 2005), což PSS CogRehab splňuje. Doporučená intenzita remediace je minimálně 50 sezení (Fisher et al., 2009). . Limitací našeho programu je skutečnost, že čítal celkem 36 sezení. Pro dosažení lepších výsledků bude do budoucna nutné použít intenzivnější a přímo na verbální učení zaměřený trénink.

*Figury Rey-Osterriethova/Taylorova (CFT-RO/CFT-T)*, zachycují doménu vizuálního učení. Test měří vizuální percepce, kreslení, konstrukční schopnosti a vizuální vybavování (3.4.1.3, emp. část). Test jsme zvolili jako metodu v České republice dostupnou a doporučenou v naší základní neuropsychologické baterii (Preis et al., 2002; 2007). Experimentální skupina se po ukončení programu významně zlepšila ve vizuálním vybavování. Při bližší analýze je patrné, že k tomuto zlepšení došlo i u kontrolní skupiny. Zde je na místě vzít do úvahy u tohoto testu a jeho lehčí formy retestu efekt nácviku (Lezak, 2004). U kopie figury došlo k signifikantnímu zlepšení pouze ve skupině experimentální, nicméně trend ke zlepšení byl pozorován i ve skupině kontrolní. Vzhledem k výše diskutované problematice paměti (intenzita a cílenost tréninku paměti), s přihlédnutím k efektu nácviku a s ohledem na skutečnost, že je u schizofrenie prokázáno zhoršení vizuální analýza materiálu (2.4.4, teor. část), můžeme zlepšení v proměnné „kopie“ opatrně interpretovat jako zlepšení vlivem tréninku zaměřeného na zpracování informací strategií a metakognicí (Wykes et al., 2007).

*Opakování čísel* měří kapacitu opakování, okamžitou auditivní paměť a schopnost zaměřit a udržet pozornost. Proměnná pozpátku měří navíc verbální pracovní paměť (3.4.1.4, teoret. část). Tuto metodu jsme použili v její auditivní podobě, abychom ověřili generalizační schopnosti zvoleného programu (3.4.1, teor. část). Experimentální skupina se signifikantně zlepšila v proměnných „celkový skór“ a „skór pozpátku“. Výsledky lze interpretovat jako zlepšení ve schopnostech auditivně zaměřit a udržet bezděčnou pozornost (celkový skór) a jako zlepšení v auditivních složkách pracovní paměti a to i v generalizované podobě. Naše nálezy se shodují s výsledky studií, které využily stejný program PSS CogRehab buď cíleně anebo v kombinované podobě (Rodriguez et al., 2004; Kurtz et al., 2007). Výsledky jsou signifikantní i ve srovnání s komplexními rehabilitačními programy (Rodriguez et al., 2010). Navíc se shodují s výsledky většiny remediálních programů, které našly robustní zlepšení funkce pracovní paměti



(3.4.3.3). V rámci modelu zpracování informace můžeme tyto výsledky interpretovat jako zlepšení ve schopnostech uchovat a zároveň manipulovat s informacemi během komplexních činností. U kontrolní skupiny výkon zůstal nezměněn.

*Prostorový rozsah* měří prostorovou orientaci a konstrukci. Proměnná „pozpátku“ měří vizuo-prostorovou pracovní paměť (3.4.1.5). Obdoba tohoto testu byla jednou z úloh trénovanou při naší intervenci. U experimentální skupiny došlo ke zlepšení celkového výkonu a výkonu pozpátku. Výsledky jsou obdobné jako výsledky při opakování čísel, pokud jde o pracovní paměť. Bylo zaznamenáno celkové zlepšení vizuální složky vizuo-prostorových funkcí, a to především v jejich složce pracovní paměti. Vstupní hodnoty u obou skupin byly stejné. U kontrolní skupiny došlo spíše k mírnému, byť nesignifikantnímu, poklesu.

*Test cesty (TMT A-B)* měří rychlost zpracování informace v podobě schopnosti vizuo-prostorového vyhledávání a pozornosti (část A), navíc jeho složitější část (B) měří i mentální flexibilitu a vizuo-prostorovou pracovní paměť (2.4.1). V našem remediačním programu jsme tuto funkci trénovali pomocí modulů pozornosti (3.3., emp část). U experimentální skupiny došlo ke zlepšení v části B, měřící mentální flexibilitu a pracovní paměť (vizuální). Kontrolní skupina vykazovala také významné zlepšení i bez cílené intervence v období mezi měřeními. Zde je nutno zvažovat možnost vlivu efektu nácviku (Lezak, 2004). Limitací naší studie je skutečnost, že jsme nepoužili alternativní verzi. Alternativní formy bude nutné použít v příštích měřeních, tak aby se odlišilo skutečné zlepšení od efektu nácviku. Údaje o efektivitě remediace na zmírnění deficitu rychlosti zpracování informace jsou omezené a většinou jsou součástí sledování vlivu funkce pozornosti (Hogarty et al., 2006). Z tohoto důvodu naše nálezy nelze validně interpretovat jako zlepšení.

*Test setrvalé pozornosti (CPT)*, v počítačové verzi, kterou jsme zvolili pro náš výzkum (3.4.1.7), měří udržení selektivní pozornosti a impulzivitu. Test navíc měří i flexibilitu pozornosti. Podobné funkce jsme v remediačním programu trénovali v modulu Pozornost.. Naše výsledky u remediační skupiny po skončení programu ukázaly pouze na zlepšení spolehlivosti výkonu (proměnná „variabilita výkonu“). Tyto výsledky jsou v rozporu s klinickými nálezy (Rodriguez et al., 2002), ale potvrzují nálezy výzkumné (Rodriguez et al., 2004). Literární údaje uvádí zlepšení vigility po intervenci (Fizsdon et al., 2005). V naší studii se kontrolní skupina spontánně zlepšila ve vigilitě, zatímco hodnoty zlepšení vigility v experimentální skupině nedosáhly hladiny významnosti. Verze testu, kterou jsme použili je však mnohem obtížnější než verze

běžně používané ve výzkumech (Lezak, 2004). Je tedy možné, že použité normativní T-skóry nemusí reprezentovat běžný výkon v české populaci. Nicméně výsledky v jiných parametrech pozornosti, jaku jsou opakování čísel dopředu, prostorový rozsah dopředu a TMT-A byly rovněž nesignifikantní. V tréninku pozornosti je klíčová vědomá aktivita s posílením kontroly realitou (Subramaniam et al., 2012), nejlépe s využitím metakognitivních strategií (Wykes a Reeder, 2005).

*Test třídění karet (WCST)*, nástroj na měření exekutivních funkcí je metodou používanou nejen na měření efektivity remediace na úrovni neurofyziologické, ale i přímo neuropsychologické a při vlastním tréninku (Goldberg, 1987; Delahunty et al., 1993), ačkoli tato metoda nebyla vybrána do baterie MCCB (Nuechterlein, et al., 2008; Kern et al., 2008). V posledních letech se začíná využívat k interpretaci jednotlivých parametrů (3.4.3.5, teoret. části). Naše experimentální skupina se po 8 týdenním programu zlepšila prakticky ve všech parametrech měřených WCST. Došlo k redukci počtu administrovaných karet potřebných k úspěšnému dokončení úlohy, snížily se perzeverace a chyby. Podstatou programu PSS CogRehab je zlepšení procesování informace. Každá jeho úloha zaměřuje trénink na určitou úroveň exekutivy (3.3, emp. části). Naše výsledky prokazují efekt remediace na zlepšení ve strategii a flexibilitě myšlení, a v jeho monitorování, v řešení problémů a jejich monitorování (3.3.2). V kontrolní skupině nebyly zaznamenány žádné signifikantní změny. To potvrzuje, že při skutečném deficitu v oblastech exekutivy nedochází u pacientů se schizofrenií ke spontánnímu zlepšení výkonu při opakovaném měření (3.4.3.5), čili nedochází k velkému efektu nácviku.

Druhá hypotéza předpokládala, že při porovnání skupin mezi sebou prokáže experimentální skupina v porovnání s kontrolní skupinou lepší výsledky v neuropsychologických testech. Vstupní hodnoty ukázaly signifikantní rozdíl mezi skupinami pouze v jedné z měřených hodnot (AVLT, pokus VI po 3 min.) (viz tab. 15). V ostatních proměnných, včetně hodnot Ravena (tab.8) se skupiny při vstupu významně nelišily. V AVLT došlo ke zlepšení jen v jedné proměnné, Pokus VI po 3 min a to však i při prvním měření. Rozdíl lze vysvětlit právě jejími lepšími vstupními hodnotami u remediované skupiny. Tento rozdíl byl stále patrný i po ukončení programu a to i přesto, že k testování byly použity alternativní verze. AVLT je testem, který je často využíván v klinické praxi. Nelze tedy vyloučit, že probandi byli testu exponováni již dříve; efekt nácviku je u toho testu nezanedbatelný (Lezakova, 2004). Další signifikantní rozdíl mezi skupinami byl v prostorovém rozsahu. Zde experimentální skupina v porovnání

s kontrolní prokázala lepší výsledky v proměnných celkového skóru a v prostorovém rozsahu dopředu. K signifikantnímu zlepšení došlo tedy v bezprostřední vizuo-prostorové paměti. PSS CogRehab trénuje podobnou úlohu jako tu, kterou jsme zde testovali. Můžeme proto konstatovat, že vizuo-prostorová bezprostřední paměť je ovlivnitelná tréninkem. Tyto nálezy potvrzují i další autoři, kteří dokonce bezděčnou paměť považují za prediktor úspěchu terapie (Fizsdon et al., 2005). K signifikantnímu zlepšení došlo i u CPT v počtu perzeverací. Experimentální skupina se v porovnání s kontrolní po programu významně zlepšila. Vzhledem k zaměření tréninku na zlepšení kognitivní flexibility můžeme potvrdit, že experimentální skupina profitovala z cvičení zaměřených na flexibilitu. Flexibilita je tedy funkce, kterou jsme v naší experimentální skupině dokázali pomocí počítačového tréninku významně zlepšit. Experimentální skupina oproti kontrolní se zlepšila i v počtu úspěšně dosažených kategorií WCST. K patrnému trendu zlepšení v porovnání s kontrolní skupinou došlo i v proměnné počet administrovaných karet k úspěšnému konci. Zdá se, že účastníci programu byli schopnější vytvořit strategii, monitorovat své chování a čerpat ze zpětné vazby. Výsledky se shodují s výsledky jiných prací (Kurtz et al., 2007).

Třetí výzkumná hypotéza předpokládala signifikantní zlepšení subjektivního hodnocení vlastní kognice u experimentální skupiny v porovnání se subjektivním hodnocením kognice kontrolní skupiny. Porovnání mezi oběma skupinami ukázalo, že při vstupu obě skupiny vnímaly svůj současný kognitivní stav velice podobně, s výjimkou proměnné motorická zpomalenost (tab 16), kde experimentální skupina udávala větší potíže s motorikou.

Při změně subjektivního hodnocení kognice v čase u každé skupiny zvláště (tab.16) experimentální skupina hodnotila signifikantní zlepšení svých kognitivních funkcí a to prakticky ve všech parametrech, s výjimkou funkce vnímání. Tato funkce nebyla však od začátku vnímaná jako problematická. Kontrolní skupina rovněž zaznamenala určité zlepšení, nesignifikantní skoro ve všech proměnných, vyjma vnímání, myšlení a motoriky, které se nezměnily. Zdá se tedy, že subjektivní pocit po absolvování programu se týká komplexnějších funkcí jako jsou právě vnímání a paměť. Experimentální skupina cítila, že se jejich motorika po tréninku významně zlepšila. Vzhledem k povaze programu, který se zaměřuje na zlepšení percepce svého fungování, mohou tyto výsledky potvrdit pozitivní subjektivní hodnocení vlastní kognice po jeho absolvování. Výsledky jsou v souladu s literaturou (Rose et al., 2008).

## 6.2 Rozbor souboru probandů

Vliv věku a vzdělání na výkon v neuropsychologických testů je velmi významný (Kern et al. 2008). Z tohoto důvodu jsme se ke každému subjektu, který prošel kognitivní remediací snažili přiřadit do páru pacienta s odpovídajícími demografickými charakteristikami. Počet probandů byl mírně vyšší v experimentální skupině. Experimentální skupina měla větší zastoupení mužů a také větší zastoupení mladších lidí, i když průměrný věk se mezi skupinami zásadně nelišil (tab. 6). Vzděláním byly obě skupiny zastoupené ve většině středoškolským vzděláním, dále obě skupiny měly výrazný počet vysokoškolských studentů. V nižším vzdělání se obě skupiny v rozložení mírně odlišovaly, nicméně vstupní hodnoty Ravenovy progresivní matrice se mezi skupinami prakticky nelišily. Skupiny byly shodné co se týče závažnosti symptomatologie, která se významně nezměnila ani v průběhu sledování. U obou skupin převládaly negativní příznaky nad pozitivními. Průměrné hodnoty CGI u kontrolní skupiny byly vyšší než 3 což ukazuje, že nebylo zcela dodrženo vstupní kritérium pro zařazení do studie a svědčí. Pro další výzkum doporučujeme použít komplexnější kritéria pro remisi navržená Nancy Andreasenovou a spol.(2005). Co se týče úrovně zaměstnanosti, většina účastníků studie byla při zařazení do programu bez zaměstnání. Probandi vedení jako zaměstnanci nebo studenti, kteří se zúčastnili programu, měli po dobu programu od těchto aktivit volno a to vzhledem k požadavku participace na programu bez účasti na jiných kognitivních aktivitách. K zařazení do programu bylo podmínkou vykazovat kognitivní deficit minimálně v jedné doméně a to okolo 1SD, čili minimálně mírné postižení (Harvey, 1997). To splňovali všichni účastníci. Tam, kde lze, jsme se snažili celkový soubor a také každou skupinu zvlášť porovnat s normativními hodnotami. Dílčí výsledky potvrzují, že v porovnání s normou je u všech nemocných významný kognitivní deficit potvrzený minimálně v jedné kognitivní doméně a (tab. 12). Oproti normě soubor vykazoval významně snížený výkon v rychlosti zpracování, ve schopnosti pružně přepnout a následně ve vizuo-prostorové pracovní paměti (TMT A, B) Tyto výsledky jsou v souladu s literárními daty o povaze kognitivního deficitu. Právě u těchto funkcí byl prokázán opožděný vývoj (Mesholam-Gately et al., 2009; Reichenberg, et al., 2010). Dá se říct, že i přes absenci kvalitních českých norem náš soubor vykazoval podobný kognitivní deficit jako nemocní z jiných kultur. Celkový soubor původně tvořilo 99 probandů, data byla analyzována ze souboru 77 lidí, 33 osob v kontrolní skupině a 44 v experimentální. Velikost souboru je

limitovaná a výběr vzorku probandů není stratifikovaně reprezentativní, výsledky proto mají omezenou generalizovatelnost. Nicméně vstupní kritéria lze považovat za relevantní pokud jde o charakter schizofrenního onemocnění (příloha 1) a jeho kognitivní deficit (viz 3.4.1, emp. část).

## SHRNUTÍ

Celkově došlo v našem souboru schizofrenních pacientů s kognitivním deficitem k signifikantnímu zlepšení nebo k trendu ke zlepšení kognitivního výkonu po remediaci počítačovým programem. Toto zlepšení bylo vnímáno také subjektivně. Díky rozdílné velikosti skupin a některých vstupních hodnot nedosáhly při porovnání experimentální a kontrolní skupiny některé proměnné úrovně významnosti. Avšak, při analýze jednotlivých skupin je nicméně v experimentální skupině patrný signifikantní benefit remediace. Nejvýznamnějšími nálezy je skutečnost, že i pracovní paměť lze trénovat a zlepšovat a že je možné při tréninku jedné funkce (vizuální) tento efekt generalizovat do funkce jiné. Obdobně jsme prokázali velice robustní prokognitivní efekt tréninku na bezděčnou paměť. U pacientů se schizofrenií se počítačový trénink doporučuje k trénování bazální kognitivní funkce s cílem zlepšení vyšší funkce. Je tedy nutné zlepšit senzorní informaci, vigilitu, pracovní paměť dříve než se začne s nácvikem přístupů zaměřených na vyšší exekutivní funkce plánování a řešení problémů (Genevský et al., 2010). Tento postup jsme dodrželi. Efekt metody tréninku byl úspěšný i v redukci perzeveračního myšlení a ve zlepšení jeho flexibility. Navíc, došlo k lepšímu monitorování vlastního výkonu a k profitu ze zpětné vazby. Pokud krátkodobé složky paměti, jako jsou bezděčná pozornost a pracovní paměť, byly ovlivnitelné tréninkem v rozsahu a podobě, které jsme administrovali v našem výzkumu, pak krátkodobý trénink pravděpodobně neovlivňuje dlouhodobou paměť. Meta-analýzy ukázali velký effect size při tréninku verbálního učení paměti za použití mnohahodinového drilu a nácviku. To svědčí o tom, že počítačová remediace v dostatečně „velké dávce“ je velice důležitým přístupem v remediaci schizofrenie (McGurk et al., 2007).

Externí proměnné nedosahovaly mezi skupinami významných rozdílů, signifikantně se nelišily ani prediktivní schopnosti profitovat z učení (RAVEN) a vstupní kognitivní výkon.

Limity interpretace výsledků naší práce spočívají především v jazykovém omezení počítačové remediace (program neobsahuje českou jazykovou verzi k tréninku verbálních složek kognice). Přesto se naše výsledky shodují s výsledky zahraničních programů používajících stejný počítačový software (Bell et al., 2003; Hogarty et al., 2004; Kern et al., 2007). Další limitace se týká nerandomizovaného vzorku (reprezentativnost, motivace). Reprezentativnost vzorku je omezena na konkrétní

populaci, výsledky se nedají zcela generalizovat. Motivace může způsobit bias v měření subjektivního hodnocení kognice po programu (v pozitivním nebo negativním smyslu, podle očekávání). Nicméně výběr vzorku lze považovat za relevantní pokud jde o vstupní kritéria onemocnění a definici kognitivního deficitu, naše nálezy se proto mohou stát východiskem pro další sledování.

Vybrané neuropsychologické metody byly omezené dostupností metod v ČR a dostupností jejich norem. Dále je nutné připomenout, že neuropsychologické metody, hlavně paměťové, částečně podléhají efektu nácviku (Lezak, 1995); efekt nácviku, byť nevelký, lze očekávat i u WCST (Goldberg, 1987; Delahunty et al., 1997).

## ZÁVĚR

Na základě dosavadních znalostí lze shrnout, že schizofrenie je: fenotypově heterogenní neurovývojové onemocnění, s prokazatelným endofenotypickým kognitivním deficitem, který postihuje především způsob zpracování informace. Kognitivní deficit má svůj genetický podklad, existují patrné premorbidní indikátory v kognitivně úrovni, přičemž již v době první ataky jsou detekovatelné morfologické a funkční mozkové abnormality, které mohou v dalším průběhu onemocnění dále progredovat. Kognitivní deficit má závažný dopad na funkční a výsledné stavy onemocnění a je nezávislý na symptomatologii. Kognitivní deficit je možné do určité míry ovlivnit pomocí remediace.

Program kognitivní remediace měl za cíl ověřit jak mohou být u těchto pacientů nápomocné počítače. Naším cílem bylo také ověřit, zda jsou pacienti ochotni a schopni si takovou metodu osvojit, zda se naučí ovládat programy a samozřejmě zda využití počítačů přinese uspokojivé výsledky ve zlepšení kognitivních procesů. Výsledky práce měly posloužit jako východisko k doporučení jak postavit klinický program remediace kognitivních funkcí u pacientů s onemocněním ze schizofrenního okruhu, koho zařadit a jak tento program eventuálně rozšířit na jiné diagnózy z oblasti neuropsychiatrických onemocnění.

Náš výzkum prokázal, že zlepšení kognitivních funkcí po ukončení tréninku reflektuje bezprostřední, krátkodobý účinek cílené remediace na kognitivní deficit a na jeho subjektivní hodnocení. Pacienti byli motivováni a program zvládli. K tomu, zda se jedná o efekt dlouhodobý, přetrvávající v čase, případně zda má širší ekologickou validitu, je potřeba dlouhodobého sledování.

Dnes má program kognitivní remediace dobře etablovanou klinickou část a dále se rozšiřuje. Cílem dalších prací by mělo být také nalézt optimální okamžik kdy s intervencí začít, identifikovat vhodné remediální přístupy v rámci programů a případně jejich individuální přizpůsobení specifickým potřebám konkrétního pacienta. K ověření efektivity remediace se dnes nabízí interdisciplinární biopsychosociální přístup.



## LITERATURA

- Addington, J. (2000). Cognitive functioning and negative symptoms in schizophrenia. In Sharma, T. & Harvey, P. (Eds.). (2000). *Cognition in Schizophrenia* (193-209). New York: Oxford University Press.
- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E., & Kahn, S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiat*, 156, 1358-1366.
- Andreasen, N. (1999). A unitary model of schizophrenia, Bleuler's "Fragmented Phrene" as schizencephaly. *Arch Gen Psychiat*, 56, 781-786.
- Andreasen, N. (2010). The lifetime trajectory of schizophrenia and the concept of neurodevelopment. *Dialogues Clin Neurosc*, 12(3), 409-15.
- Andreasen, N., Carpenter, W., Kane, J., Lasser, R., Marder, S., Weinberger, M. (2005). Remission in Schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*, 162, 441-449
- Atkinson, R.L., Atkinson, R.C., Smith, E.E. & Bem, D.J. (1995). *Psychologie*. Praha: Victoria Publishing.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends Cogn Sci*, 4, 417-423
- Bankovská-Motlová, L. & Španiel, F. (2011). Schizofrenie. *Jak předejít relapsu aneb terapie pro 21. Století*. Praha: Mladá fronta, a.s.
- Barch, D. (2006). What can research on schizophrenia tell us about the cognitive neuroscience of working memory? *Neuroscience*, 139, 73-84.
- Barch, D., & Csernansky, J. (2007). Abnormal parietal cortex activation during working memory in schizophrenia: verbal phonological coding disturbances versus domain-general executive dysfunction. *Am J Psychiat*, 164, 1090-1098.
- Barch, D., Carter, C., Barver, T., Samb F., MacDonald A., Noll, D., et al. (2001). Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naïve patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiat*, 58, 280-288.
- Bark, N., Revheim, N., Huq, F., Khalderov, V., Ganz, Z.W. & Medalia, A. (2003). The impact of cognitive remediation on psychiatric symptoms of schizophrenia. *Schizophr Res*, 63(3), 229-35.
- Beaumont, G., Kenealy, P., & Rogers, M. (1999). *The blackwell dictionary of Neuropsychology*. Great Britain: Blackwell publishers Ltd.
- Becker, T., Kerns, J., MacDonald, A., & Carter, C. (2008). Prefrontal dysfunction in first-degree relatives of schizophrenia patients during a stroop task. *Neuropsychopharmacology*, 33, 2619-2625.
- Bell, M., Bryson, G. & Wexler, B. (2003). Cognitive remediation of working memory deficits: durability of training effects in severely impaired and less severely impaired schizophrenia. *Acta Psychiat Scand*, 108, 101-109.

- Bellack, A., Gold, J. & Buchanan, R. (1999). Cognitive rehabilitation for schizophrenia: problems, prospects, and strategies. *Schizophrenia Bull*, 25, 257-274.
- Ben-Yishay, Y., & Diller, L. (1993). Cognitive remediation in traumatic brain injury: Update and issues. *Arch Phys Med Rehabil*, 74, 204–213.
- Bleuler, E. (1911). *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig un Wien: Deuticke.
- Blyler, C. R., & Gold, J. M. (2000). Cognitive effects of typical antipsychotic treatment: another look. In Sharma, T., Harvey, P. (Eds.), *Cognition in Schizophrenia* (241–265). New York: Oxford University Press.
- Bosia, M., Bechi, M., Marino, E., Anselmetti, S., Poletti, S., Cocchi, F., et al. (2007). Influence of catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on neuropsychological and functional outcomes of classical rehabilitation and cognitive remediation in schizophrenia. *Neurosci Lett*, 417, 271–274.
- Bor, J., Brunelin, J., d’Amato, T., Costes, N., Suaud-Chagny, M., Saoud, M., et al. (2011). How can cognitive remediation therapy modulate brain activations in schizophrenia? An fMRI study. *Psychiatry research: Neuroimaging*, 192, 160-66.
- Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, Ch. (2009). Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *Brit J Psychiat*, 195, 475-482.
- Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, Ch. (2010). Cognitive Impairmen in Schizophrenia and Affective Psychoses: Implications for DSM-V criteria. *Schizophrenia Bull*, 36(1), 36-42.
- Bosia, M., Bechi, M., Marino, E., Anselmetti, S., Poletti, S., Cocchi, F., et al. (2007). Influence of catchol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on neuropsychological and functional outcomes of classical rehabilitation and cognitive remediation in schizophrenia. *Neurosci Lett*, 417, 271-274.
- Bowie, C., Reichenberg, A., Patterson, T., Heaton, R., & Harvey, P. (2006). Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity an symptoms. *Am J Psychiat*, 163, 418-425.
- Bracy, O.L. (1986). Cognitive rehabilitation: a process approach. *Cog Rehab*, 4, 10-17.
- Bracy, O.L. (1994). *Psychological software services cognitive rehabilitation: Technical manual*. PSSCogReHab: Indianapolis.
- Bratti, I. & Bilder, M. (2006). Neurocognitive deficits and first-episode schizophrenia: characterization and course. In Sharma, T. & Harvey, P. (Eds). (2006). *The early course of Schizophrenia*. Oxford University Press: New York. 88-110.
- Brenner HD, Hirsbrunner MA, & Heimberg MA (1996). Integrated Psychological Therapy Program: Training in cognitive and social skills for schizophrenic patients. In Corrigan, P., & Yudofsky, S., (Eds.), *Cognitive Rehabilitation for Neuropsychiatric Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press. 329-349.
- Bromley, E. (2007). Clinician’s concept of the cognitive deficits of schizophrenia. *Schizophrenia Bull*, 33, 648-651.

- Brunovský, M. (2004). Kvantitativní elektroencefalografie v psychiatrii. *Psychiatrie*, 8(3), 53-59.
- Burda, P.C., Starkey, T.W., Dominguez, F. & Vera, V. (1994). Computer-assisted cognitive rehabilitation of chronic psychiatric inpatients. *Computers in Human Behavior*, 10, 359-368.
- Cadenhead, K., & Braff, K. (2000). Information processing and attention in schizophrenia: clinical and functional correlates and treatment of cognitive impairment. In Sharma, T. & Harvey, P. (Eds.). *Cognition in Schizophrenia* (92-106). New York: Oxford University Press.
- Carlsson, A., Waters, N. & Carlsson, M.L. (1999). Neurotransmitter interactions in schizophrenia-therapeutic implications. *Biol Psychiat*, 46, 1388-1395.
- Casey, D.E. (1996). Side effects profiles of new antipsychotic agents. *J Clin Psychiat*, 57(Suppl. 11), 40-5, discussion 46-52.
- Cirillo, M., Seidman, L. (2003). Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: From clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychology review*, 13, 43-77.
- Cooke, M., Peters, E., Kuipers, E., & Kumari, V. (2005). Disease, deficit or denial? Models of poor insight in psychosis. *Acta Psychiat Scand*, 1-15.
- Cooper, R.S. (1999). Treatments for schizophrenia. Implications for cognitive rehabilitation therapy. *J Cognitive Rehabilitation*, 17, 8-11.
- Conners, K.C. (2000, 2004). *Conners' Continuous Performance Test (CPT II). Version 5 for Windows® Technical Guide and Software Manual*. Canada: MHS Multi-Health Systems Inc.
- Corrigan, P., & Yudofsky, S., (Eds.), *Cognitive Rehabilitation for Neuropsychiatric Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press. 329-349
- Crow, T.J. (1985). The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophrenia Bull*, 11, 471-486.
- Černochová, D., Goldmann, P., Král, P., Soukupová, T., Šnorek, P., Havlůj, V. (eds). (2010). *Wechslerova inteligenční škála pro dospělé WAIS-III*. Praha. Hogrefe – Test Centrum.
- Davis, J.M., & Casper, R. (1977). Antipsychotic drugs: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs*, 14, 260-282.
- Davidson, M.; Galderisi, S.; Weiser, M.; Werbeloff, N.; Fleischhacker, W.W.; Keefe, R.S.; Boter, H.; Keet, I.P.; Prelipceanu, D.; Rybakowski, J.K.; Libiger, J.; Hummer, M.; Dollfus, S.; López-Ibor, J.J.; Hranov, L.G.; Gaebel, W.; Peuskens, J.; Lindfors, N.; Riecher-Rössler, A.; Kahn, R.S.: Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am. J. Psychiatry* 2009, 166: 675-682.
- Delahunty, A. & Morice, R. (1996). Rehabilitation of frontal/executive impairments in schizophrenia. *Aust Nz J Psychiat*, 30, 760-767.
- Delahunty, A., Morice, R., & Frost, B.: Specific cognitive flexibility rehabilitation in schizophrenia. *Psycho. Med* 1993, 23, 221-227.
- Diamant, J. J., & Vašina, L. (1978). *Kapitoly neuropsychologie*. Brno: Masarykova univerzita.

- Donohoe, G., Morris, D., De Sanctis, P., Magno, E., Montesi, J., Garavan, H., et al. (2008). Early visual processing deficits in dysbindin-associated schizophrenia. *Biol Psychiat*, 63, 484-489.
- Eack, S.M., Hogarty, G.E., Cho, R.Y., Prasad, K.M., Greenwald, D.P., Hogarty, S.S., et al. (2010). Neuroprotective effects of cognitive enhancement therapy against gray matter loss in early schizophrenia. Results from a 2-Year randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiat*, 67, 674-682.
- Egan, M., Goldberg, T., Kolachana, B., Callicot, J., Mazzanti, Ch., Straub, R., et al. (2001). Effect of COMT Val108/158Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci*, 98, 6917-6922.
- Elgamal, S., McKinnon, M. C., Ramakrishnan, K., Joffe, R. T. & MacQueen, G. (2007). Successful computer-assisted cognitive remediation therapy in patients with unipolar depression: A proof of principle study. *Psychol Med*, 37 (9), 1229-1238.
- Elvevag, B. & Goldberg, T.E. (2000). Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Crit Rev Neurobiol*, 14, 1-21.
- Evans, J., Heaton, R., Paulsen, J., Palmer B., Patterson, T., & Jeste, D. (2003). The relationship of neuropsychological abilities to specific domains of functional capacity in older schizophrenia patients. *Biol Psychiat*, 53(5), 422-430.
- Fisher, M., Holland, C., Merzenich, M., & Vinogradov, S. (2009). Using neuroplasticity-based auditory training to improve verbal memory in schizophrenia. *Am J Psychiat*, 166, 805-811.
- Fiszdon, J., Bryson, G., Wexler, B., & Bell, M. (2004). Durability of cognitive remediation training in schizophrenia: performance on two memory tasks at 6-month and 12-month follow-up. *Psychiat Res*, 125(1), 1-7.
- Fiszdon, J.M., Cardenas, A.S., Bryson, G.J., & Bell, M.D. (2005). Predictors of remediation success on a trained memory task. *J Nerv Ment Dis*, 193(9), 602-8.
- Fiszdon, J., Choi, J., Brusin, G., & Bell, M. (2006). Impact of intellectual status on response to cognitive task training in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 87, 261-269.
- Fiszdon, J., Whelahan, B., Wexler, B., & Bell, M. (2005). Cognitive training of verbal memory using a dichotic listening paradigm: impact on symptoms and cognition. *Acta Psychiatr Scand*, 1-7
- Fromann, N., Streit, M., & Wölwer, W. (2003). Remediation of facial affect recognition impairments in patients with schizophrenia: a new training program. *Psychiat Res*, 117(3), 281-284.
- Gage, F. (2002). Neurogenesis in the Adult Brain. *Journal of Neuroscience*, 22(3), 612-613.
- Galderisi, S., Mucci, A., Volpe, U., & Boutros, N. (2009). Evidence-Based medicine and electrophysiology in schizophrenia. *Clin EEG and Neurosci*, 40 (2), 62-77.
- Genevsky, A., Garrett, T., Alexander, P., & Vinogradov, S. (2010). Cognitive training in schizophrenia: a neuroscience-based approach. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(3), 416-421.

- Gold, S., Arndt, S., Nopoulos, P., O'Leary, D. & Andreasen N. (1999). Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiat*, 156, 1342-1348.
- Goldberg, T.E., Goldman, R.S., Burdick, K.E., Malhotra, A.K. Lencz, T., & Patel, R.C., (2007). Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect? *Arch. Gen. Psychiat*, 64, 1115-1122.
- Goldberg, T., Ragland, J., Torrey, E., Gold, J., Bigelow, L., & Weinberger, D. (1990). Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiat*, 47, 1066-1072.
- Goldberg, T.E., Weiberger, D.R., Berman, K.F., Pliskin, M.H., & Podd, M.H. (1987). Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia a controlled study of teaching the Wisconsin card sorting test. *Arch Gen Psychiat*, 44, 1008-1014.
- Gottesman, I.I., & Gould T.D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiat*. 160 (4), 636-45.
- Gould, E. (1999). Neurogenesis in adulthood: a possible role in learning. *Trends Cogn Sci*, 3(5), 186-191.
- Green, M.F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiat*, 153(3), 321-330.
- Green, M.F. (2009). New possibilities in cognition enhancement for schizophrenia. *Am J Psychiat*, 166, 749-752.
- Green, M.F., Kern, R., Braft, D.L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia Bull*, 26, 119-136.
- Green, M.F., Kern, R.S., & Heaton, R.K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcomes in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res*, 72, 41-51.
- Green, M. F., Marder, S. R., Glynn, S. M., McGurk, S. R., Wirshing, W. C. Wirshing, D. A., et al. (2002). The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone. *Biol. Psychiat*, 51, 972-978.
- Green, M., Nuechterlein, K., Gold, J., Barch, D., Cohen, J., Essock, S., et al. (2004). Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiat*, 56, 301-307.
- Green, M., Penn, D., Bentall, R., Carpenter, W., Gaebel, W., Gur, R, et al. (2008). Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophrenia Bulletin*, 34(6), 1211-1220.
- Greig, T.C., Zito, W., Wexler, B.E., Fiszdon, J., & Bell, M.D. (2007). Improved cognitive function in schizophrenia after one year of cognitive training and vocational services. *Schizophr Res*, 96 (1-3), 156-61.

- Gur, R. E., Calkins, M., Gur, R.C., Horan, W., Nuechterlein, K., Seidman, et al. (2007). The consortium on the genetics of schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophrenia Bull.* 33(1), 49–68.
- Gur, R. E., & Gur, R.C. (2010). Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*, 12, 233-343.
- Guy, W. (1976). *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville, MD, U.S.: Department of Health, Education, and Welfare.
- Hallmayer, J., Kalaydjieva, L., Badcock, J., Dragovič, M., Howell, S., Michie, P, et al. (2005). Genetic evidence for a distinct subtype of Schizophrenia characterized by pervasive cognitive deficit. *Am J Hum Genet*, 77(3), 468-476.
- Hegarty, J.D., Baldessarini, R.J., Tohen, M., Waternaux, C., Oepen, G. (1994). One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiat*, 151(10), 1409-16.
- Harvey, P. (1997, September). *Cognitive Function in patients with schizophrenia*. Report from a roundtable meeting of experts in cognitive dysfunction in schizophrenia, Budapest, Hungary.
- Harvey P.D., & Keefe R.S. (2001). Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiat*, 158, 176-184.
- Health care reform for americans with severe mental illness: report of the national advisory mental health council. (1993). *Am J Psychiat*, 150, 1447-1465.
- Heaton, R.K. (1999). *Wisconsin Card Sorting Test: Computer Version 3 for Windows*. Odessa, Florida: Research Edition Psychological Assessment Resource.
- Heaton, R.K., Gladsjo, J.A., Palmer, B.W., Kuck, J., Marcotte, T.D., et al. (2001). Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiat*, 58, 24-32.
- Hegarty, J.D., Baldessarini, R.J., Tohen, M., Waternaux, C., Oepen, G. (1994). One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiat*, 151(10) 1409-16.
- Heinrichs, R., & Zaksanis, K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12, 426-445.
- Hill, K., Keshavan., M., Thase, M., & Sweeney, J. (2004). Neuropsychological dysfunction in antipsychotic-naïve first-episode unipolar psychotic depression. *Am J Psychiat*, 161, 996-1003.
- Ho, B., Andreasen, N., Dawson, J., & Wassink, T.(2007). Association between brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism and progressive brain volume changes in schizophrenia. *Am J Psychiat*, 164, 1890-1899.
- Ho, B., Wassink, T.H., O'Leary, D.S., Sheffield, V.C., & Andreasen N.C. (2005). Catechol-O-Methyl transferase Val158Met gene polymorphism in schizophrenia: working memory, frontal lobe MRI morphology and frontal cerebral blood flow. *Mol Psychiat*, 10(3), 287-298.
- Hoekert, M., Kahn, R., Pijnenborg, M., Aleman, A. (2007). Impaired recognition and expression of emotional prosody in schizophrenia: Review and meta-analysis. *Schizophr Res*, 96, 135-145.

- Hogarty, G.E. & Flesher, S. (1999). Practice principles of cognitive enhancement therapy for schizophrenia. *Schizophrenia Bull*, 25(4), 693-708.
- Hogarty, G., Flesher, S., Ulrich, R., Carter, M., Greenwald, D., Pougé-Geile, M., et al. (2004). Cognitive enhancement therapy for schizophrenia. Effects of a 2-year randomized trial on cognition and behavior. *Arch Gen Psychiat*, 61, 866-876.
- Hogarty, G., Greenwald, D., & Eack, S. (2006). Durability and mechanism of effects of cognitive enhancement therapy. *Psychiat Serv*, 57(12), 1751-1757.
- Hooker, C. & Vinogradov, S. (2010, June 4th) *Neural mechanisms underlying cognitive and social cognitive remediation*. Oral presentation at 13th Annual conference "Cognitive remediation in psychiatry", New York City, NY.
- Horáček, J., Kopeček, M., Libiger, J. & Španiel, F. (2002). Zobrazovací a funkčně zobrazovací metody v psychiatrii. In Höschl C, Libiger J, Švestka J. (Eds.). *Psychiatrie* (266-275). Praha: Tigris.
- Höschl, C., Libiger, J., & Švestka, J. (Eds.). (2002). *Psychiatrie*. Praha: Tigris.
- Huber, G., Gross, G., Schuttler, R., Linz, M. 1980. Longitudinal studies of schizophrenic patients. *Schizophr Bull*, 6, 4, 592-605.
- Huber, T.J., Schneider, U., & Rollnik, J.D. (2003). Gender differences in the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Psychiat Res*, 30(120), 103-105.
- Huttenlocher, & Peter R. (2002). *Neural Plasticity: The Effects of Environment on the Development of the Cerebral Cortex*. 1st edition. Chicago : Harvard University Press.
- Choi, J., & Medalia, M. (2005). Factors associated with a positive response to cognitive remediation in a community psychiatric sample. *Psychiatric Services*, 56, 602-604.
- Jabben, N., Van Os, J., Burns, T., Creed, F., Tattan, T., Green, J., et al. (2008). Is processing speed predictive of functional outcome in psychosis? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 43, 437-444.
- Jablensky, A. (2010). The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin Neurosci*, 12, 271-287.
- Jeste, D., Del Carmen, R., Lohr, J. & Wyatt, R. (1985). Did schizophrenia exist before the eighteenth century? *Compr Psychiat*, 26, 493-503.
- Johansson, B.B. (2004). Brain plasticity in health and disease : Review. *The Keio Journal of Medicine*, 53(4), 231-246.
- Kaplan, H.I., Sadock, B.J. & Grebb, J.A. (1994). *Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry*. Behavioral sciences. Clinical psychiatry. 7th ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1258.
- Kaplan, H.I., & Sadock's, B.J. (2000). *Comprehensive textbook of psychiatry, seventh edition on CD-ROM*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Keefe, R., Bilder, R., & Harvey, P. (2006). Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacol.*, 31, 2033-2046.

- Keefe, R., Goldberg, T., Harvey, P., Gold, J., Poe, M., & Coughenour, L. (2004). The brief assessment of cognition in schizophrenia: reliability, sensitivity, and comaprisson with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res*, 68, 283-297.
- Keefe, R.S., Silva, S.G., Perkins, D.O. & Lieberman, J.A. (1999). The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull*, 25, 201-222.
- Keefe, R.S., Eesley, Ch. & Poe, M. (2005). Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biol Psychiat*, 57, 688-691.
- Keefe, R.S., & Fenton, W.S. (2007). How Should DSM-V Criteria for Schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophrenia Bull*, 33 (4), 912-920.
- Keefe, R.S., Vinogradov, S., Medalia, A., Silverstein, S.M., Bell, M.D., Dickinson, D., et al. (2010). Report from the working group conference on multisite trial design for cognitive remediation in schizophrenia. *Schizophrenia Bull*, 37(5), 1057-1065.
- Kelly, C., Sharkey, V., Morrison, G., Allardyce, J., & McCreddie, R. (2000). Nithsdale Schizophrenia Surveys 20. Cognitive function in a catchment-area-based population of patients with schizophrenia. *Br J Psychiat*, 177, 348-353.
- Kelly J., Murray R.M., & van Os, J. (2001). The outcome of psychotic illness. In Lieberman J.J.A., Murray R.M., Martin Dunitz (Eds.), *Comprehensive care of schizophrenia* (pp.37-58), London.
- Kern, R.S., Green, M.F., Nuechterlein, K.H. & Deng, B.H. (2004). NIMH: MATRICS survey on assessment of neurocognition in schizophrenia. *Schizophr Res*, 72, 11-19.
- Kern, R., Nuechterlein, K., & Green, M. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: co-norming and standardization. *Am J Psychiat*, 165, 214-220.
- Keshavan, M.S., Kulkarni, S., Bhojraj, T., Francis, A., Diwadkar, V., Montrose, D.M. et al. (2010). Premorbid cognitive deficits in young relatives of schizophrenia patients. *Front Hum Neurosci*, doi: 10.3389/neuro.09.062.2009.
- Kopřivová, J., Brunovský, M., Praško, J., & Horáček, J. (2007). EEG biofeedback and its use in clinical practise. *Psychiatrie*, 11(3), 1-7.
- Kulišťák, P. (2002). Využití počítačů v neuropsychologické diagnostice. *Trendy v medicíně*. 4(1), 37-47.
- Kulišťák, P. (2003). *Neuropsychologie*. Praha: Portál.
- Kumari, V., Gray, J.A., Geyer, M.A., Ffytche, D., Mitterschiffthaler, M.T., & Vythelingum, G.N. (2003). Neural correlates of tactile prepulse inhibition: a functional MRI study in normal and schizophrenic subjects. *Psychiat Res*, 122(2) 99-113.
- Kurtz, M. (2005). Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophr Res*, 74, 15-26.
- Kurtz, M., Moberg, P., Gur, R.C., & Gur, R.E. (2001). Approaches to cognitive remediation of neuropsychological deficits in schizophrenia: A review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev*, 11(4), 197-210.



- Kurtz, M., Seltzer, J., Fujimoto, M., Shagan, D., & Wexler, B. (2008). Predictors of change in life skills in schizophrenia after cognitive remediation. *Schizophr Res*, 107, 267-274.
- Kurtz, M., Seltzer, J., Shagan, M., Thime, W., & Wexler, B. (2007). Computer-assisted cognitive remediation in schizophrenia: what is the active ingredient? *Schizophr Res*, 89(1-3), 251-260.
- Krabbeddam L, & Aleman A. (2003). Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychol Med*, 33 (4), 756-758.
- Lipská, B. & Weinberger, D. (1993). Delayed effects of neonatal hippocampal damage on haloperidol induced catalepsy and apomorphine-induced stereotypic behaviors in the rat. *Develop Brain Res*, 1-10.
- Lezak, M. D. (2004). *Neuropsychological Assessment*, 4th edition. New York: Oxford University Press.
- Libiger, J. (2002). Schizofrenní poruchy. In: Höschl C, Libiger J, & Švestka J. (Eds.). (2002). *Psychiatrie*. Praha: Tigris.
- Liddle, P.F. (1992). Regional brain abnormalities associated with specific syndromes of persistent schizophrenic symptoms. *Clin Neuropharmacol*, 15 Suppl 1, 401A-402A.
- Lindenmayer, J.P., McGurk, S.R. & Mueser, K.T. (2008). A randomized controlled trial of cognitive remediation among patients with persistent mental illness. *Psych Services*, 59, 241-324.
- Lysaker, P., Roe, D., & Yanos P. (2007). Toward understanding the insight paradox: internalized stigma moderates the association between insight and social functioning, hope, and self-esteem among people with schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Bull*, 33 (1), 192-199.
- Mateer, A. (2003). Introducción a la rehabilitación cognitiva. *Avances en Psicología Clínica Latinoamericana*, 21, 11-20.
- McGlashan, T.H., & Johannessen, J.A. (1996). Early detection and intervention with schizophrenia: rationale. *Schizophrenia Bull*, 22, 201-22.
- McGorry, P.D. The detection and optimal management of early psychosis. (2001). In Lieberman J.J.A, Murray R.M, & Dunitz M. (Eds.), *Comprehensive care of schizophrenia* (pp. 153-166). London.
- McGurk, S.R., Twamley, E.W., Sitzer, D.I., McHugo, G.J. & Mueser, K.T. (2007) A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiat*, 164, 1791-1802.
- Medalia, A., Aluma, M., Tryon, W. & Merriam, A.E. (1998). Effectiveness of attention training in Schizophrenia. *Schizophrenia Bull*, 24, 147-152.
- Medalia, A. & Freilich, B. (2008). The Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation (NEAR). model: Practice principles and outcome studies. *American Journal of Psychiat Rehab*, 11, 123-143.
- Medalia, A., Revheim, N., & Casey, M. (2000). Remediation of memory disorders in schizophrenia. *Psychol Med*, 30, 1451-1459.

- Medalia, A. & Richardson, R. (2005). What predicts a good response to cognitive remediation interventions? *Schizophrenia Bull*, 31, 4, 942–953.
- Mednick, S.A., Huttunen, M.O., Machon, R.A. (1994). Prenatal influenza infections and adult schizophrenia. *Schizophr Bull*, 20, 263-267.
- Meltzer, H.Y., & Stahl, S.M. (1976). The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review. *Schizophr Bull*, 2, 19-76.
- Mesholam-Gately, R., Giuliano, J., Goff, K., Faraone, S., & Seidman, L. (2009). Neurocognition in First-Episode Schizophrenia: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology*, 23(3), 315-36.
- Mishara, A. L., Goldberg, T. E. (2004). A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol. Psychiat*, 55, 1013–1022.
- Mizenberg, M., Laird, A., Thelen, S., Carter, C., & Glahn, D. (2009). Meta-analysis of 41 Functional Neuroimaging Studies of Executive Function in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiat*, 66 (8), 811-822.
- Mohr, P. (1998). Deficitní syndrom ve schizofrenii: přehled. *Psychiatrie*, 2, 94-102.
- Mohr, P. (2006). Možnosti farmakologického ovlivnění kognitivního deficitu u schizofrenie. In: Preiss M, Kučerová H. *Neuropsychologie v praxi* (293-303), Praha: Grada.
- Mohr, P., Rodriguez, M., Novák, T., Kopeček, M., Horáček, J., Hendrychová, Y., et al. (2006). Repetitivní transkraniální magnetická stimulace a rehabilitace kognitivních funkcí u schizofrenie. *Psychiatrie*, 1, 1-9.
- Monteiro, L., Silva, V. & Louzã, M. (2008). Insight, cognitive dysfunction and symptomatology in schizophrenia. *Eur Arch Psychiat Clin Neurosci*, 258, 402-405.
- Motlová, L., Španiel, F., Kitzlerová, E., Vránová, J., & Korcsog, P. (2007). *PREDUKA: preventivně-edukační program proti relapsu psychózy*. Evyvan, s.r.o.
- Mueser, K.T., & Bond, G.R. (2000). Psychosocial treatment approaches for schizophrenia. *Curr Op Psych*, 13, 27-35.
- Murray, R., & Lewis, S. (1987). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *BMJ (Clinical Res Ed)*, 295, 681-682.
- Murray R.M., & Van Os, J. (1998). Predictors of outcome in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 18 (2 Suppl 1), 2S-4S.
- Murthy, N., Ahncke, H., Wexler, B., Maruff, P., Inamdar, A., Zucchetto, M., et al. (2012). Computerized cognitive remediation training for schizophrenia: An open label, multi-site, multinational methodology study. *Schizophr Res*, In press.
- Nuechterlein, K.H., Barch, D.M., Gold, J.M., Goldberg, T.E., Green, M.F., & Heaton, R.K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 72, (1), 29 – 39.
- Nuechterlein, K., Green, M., & Kern, R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: Test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiat*, 165, 203-213.

- O'Leary, D.S., Flaum, M., Keller, M., Flashman, L., Arndt, S. & Andreasen, N. (2000). Cognitive correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *J Neuropsychiat Clin Neurosci*, 12, 4-15.
- Olesen, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Wittchen, H.U., & Jönsson, B.; CDBE2010 study group; European Brain Council. (2012). The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*, 19, 155-162.
- Palmer, B., Dawes, S., & Heaton, R. (2009). What we do know about neuropsychological aspects of schizophrenia. *Neuropsychol Rev*, 19, 365-384.
- Palmer, B. & Heaton, R. (2000). Executive dysfunction in Schizophrenia. In T, Sharma & Harvey, P. (Eds.), *Cognition in Schizophrenia*. New York, Oxford University Press, 51-72.
- Palmer, B., Heaton, R., Paulsen, J., Kuck, J., Braff, D., & Harris, M, et al. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*, 11, 437-446.
- Palmer, B., & Jeste, D. (2006). Relationship of individual cognitive abilities to specific components of decisional capacity among middle-aged and older patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bull*, 32(1), 98-106.
- Patel, A., Knapp, M., Romeo, R., Reeder, C., Matthiasson, P., Everitt, B., et al. (2010). Cognitive remediation therapy in schizophrenia: cost-effectiveness analysis. *Schizophr Res*, 120, 217-224.
- Penadés, R., Boget, T., Lomeña, F., Materos, J., Catalan, R., Gastó, C., et al (2002). Could the hypofrontality pattern in schizophrenia be modified through neuropsychological rehabilitation? *Acta Psychiatr Scand*, 105, 202-208.
- Perälä, J., Suvisaari, J., & Samuli, I. (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiat*, 64:19-28.
- Pěč, O. (2009). Psychoterapie u psychóz. *Psychiatrie pro Praxi*, 10(2), 76-78.
- Petrů, M. (2007). *Fyziologie mysli. Úvod do kognitivní vědy*. Praha: Triton.
- Pilling, S., Bebbington, P., Kuipers, E., Garety, P., Geddes, J., Matindale, B., et al. (2002). Psychological treatments in schizophrenia: II. Meta-analysis of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychol Med*, 32, 783-791.
- Preiss, M. (1999). *Paměťový test učení, manuál pro dospělé a děti*. Bratislava: Psychodiagnostika a.s.
- Preiss, M., Laing, H. & Rodriguez, M. (2002). *Neuropsychologická baterie Psychiatrického centra Praha*. Psychiatrické centrum Praha.
- Preiss, M. & Preiss, J. (2006). *Test cesty. 2. vyd.* Bratislava: Psychodiagnostika.
- Preiss, M., Preiss, J. & Panamá J. (1997). *Test Cesty - Trail making test. Příručka pro děti i dospělé*. Manuál. Bratislava: Psychodiagnostika.
- Preiss, M., Rodriguez, M., Kawaciuková, R. & Laing, H. (2007). *Neuropsychologická baterie Psychiatrického centra Praha. Klinické vyšetření základních kognitivních funkcí. 2. přepracované vydání*. Psychiatrické centrum Praha.

- Rajji, T., Ismail, Z., & Mulsant, B. (2009). Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Brit J Psychiat*, 195, 286-293.
- Randolph, C., Tierney, M., Mohr, E., & Chase, T. (1998). The repeatable battery for the assessment of neuropsychological status (RBANS): preliminary clinical validity. *J Clin Exp Neuropsych*, 20(3), 310-319.
- Rapoport, J., Addington, A., & Frangou, S. (2005). The neurodevelopmental model of schizophrenia: Update 2005. *Mol Psychiat*, 10, 434-449.
- Rass, O., Forsyth, J., Merrill, C., Hetrick, W., Bolbecker, A., Lysaker, P., et al. (2010). *Cognitive Training Intervention in Schizophrenia: Preliminary Effects of Function, Cognition, and Electrophysiology*. Presented at the annual cognitive remediation in psychiatry conference, New York City, NY.
- Raven, J.C., Court, J.H., Raven, J. (1991). *Štandardné progresívne matrice pre pokročilých (AMP)*. Bratislava. Psychodiagnostika
- Reichenberg, A., Caspi, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R., Murray, R., et al. (2010). Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30 year study. *Am J Psychiat*, 167(2), 160-9.
- Reichenberg, A., & Harvey, P. (2007). Neuropsychological Impairments in Schizophrenia: Integration of Performance-Based and Brain Imaging Findings. *Psychological Bulletin*, 133(5), 833-858.
- Reichenberg, A., Harvey, P., & Bowie, C. (2009). Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophrenia Bull*, 35:1022-1029
- Reitan, R.M. & Wolfson, D. (1985). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. Neuropsychology Press.
- Robinson, D.G., Woerner, M.G., Alvir, J.M., Geisler, S., Koreen, A., Sheitman, B., et al. (1999) Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiat*. 156, 544-549.
- Roder, V., Müller, D.R., Mueser, K.T., & Brenner, H.D. (2006). Integrated psychological therapy (IPT). for schizophrenia: Is it effective? *Schizophrenia Bull*, 32(1), 81-93.
- Rodriguez, M. (2006). Úvod do problematiky neuropsychologické rehabilitace. In Preiss, M., Kučerová, H. et al. (eds.) (2006). *Neuropsychologie v psychiatrii*. Praha: Grada. 333-347.
- Rodriguez, M., & Mohr, P. (2004). Paměť a schizofrenie. *Psychiatria pre prax*, 3, 110-113.
- Rodriguez, M., Mohr, P., Bankovská-Motlová, L., Čermaková, R., Novák, T., & Preiss, M (2010). Krátkodobá efektivita kognitivní remediacie kognitívneho deficitu u schizofrenie. *Psychiatrie*, 14(2), 80-82.
- Rodriguez, M., Mohr, P., & Preiss, M. (2002). Program počítačové rehabilitace kognitívnych funkcií u schizofrenie. *Psychiatrie*. 6(4), 42-45.
- Rodriguez M., Mohr P., Preiss M., Krulišová O., & Kawaciuková R. (2004). První výsledky počítačové rehabilitace kognitívnych funkcií u schizofrenie. *Psychiatrie*, 8 (3), 71-75.

- Rose, D., Farrier, D., Doran, A., Sporic, T., Bogner, D., & Wykes, T. (2008). What do clients think of cognitive remediation therapy: a consumer led investigation of satisfaction and side effects. *Am J Psychiat Rehab*, 11, 181-204.
- Řičan, P. & Šebek, M. (1983). *WAIS-R. Wechslerův inteligenční test pro dospělé. Příručka*. Bratislava: Psychodiagnostické a didaktické testy N.P.
- Sartory, G., Zorn, C., Groetzinger, G., & Windgassen, K. (2005). Computerized cognitive remediation improves verbal learning and processing speed in schizophrenia. *Schizophr Res*, 75, 219-223.
- Saykin, A., Gur, R.C., Gur, R.E., Mozley, P.D., Mozley, L.H., Resnick, S., et al. (1991). Neuropsychological function in schizophrenia: Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiat*, 48, 618-624.
- Saykin, A., Shtasel, D., Gur, R.E., Kester, D., Mozley, L., Stafiniak, P, et al. (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiat*, 51, 124-131.
- Scott, J.E., & Dixon, L.B. (1995). Psychological interventions for schizophrenia. *Schizophrenia Bull*, 21, 621-630.
- Seifertová, D., Libiger, J., Švetská, J., Mohr P. & Motlová L. (2008). *Schizofrenie*. In: Seifertová D, Praško J, Horáček J, Höschl C (Eds.) (2008). *Postupy v léčbě psychických poruch*. Praha: Academia Medica Pragensis. 79-102.
- Seifertová, D., Praško, J., Horáček, J., Höschl, C. (2008). *Postupy v léčbě psychických poruch*. Praha: Academia Medica Pragensis.
- Siegfried, S.L., Fleischhacker, W.W., & Lieberman, J. (2001). Pharmacological treatment of schizophrenia. In Lieberman, J.J.A, Murray, R.M., Dunitz, M. (Eds.), *Comprehensive care of schizophrenia* (pp. 59-94.) London.
- Sharma, T. & Harvey, P. (2000). *Cognition in Schizophrenia*. New York: Oxford University Press.
- Sharma, T. & Harvey, P. (2006). *The early course of Schizophrenia*. Oxford University Press, New York.
- Shenton, M., Whitford, T., & Kubicki, M. (2010). Structural neuroimaging in schizophrenia from methods to insights to treatments. *Dialogues Clin Neurosci*, 12 (3), 317-332.
- Smolík, P. (2002). *Duševní a behaviorální poruchy: průvodce klasifikací, nástin nozologie, diagnostika*. 2. Rozš. Vyd., Maxdorf, Praha.
- Spaulding, W., Reed, D., Storzbach, D., Sullivan, M., Weiler, M., & Richardson, C. (1998). The effects of remedial approach to cognitive therapy for schizophrenia. In Wykes, T., Tarrier, N., Lewis, S. eds. (1998). *Outcome and innovation in psychological treatment of schizophrenia*. Wiley, Chichester, UK, 145-160.
- Stefanopoulou, E., Manoharan, A., Landau, S., Geddes, J., Goodwin, G., & Frangou, S. (2009). Cognitive functioning in patients with affective disorders and schizophrenia: A meta-analysis. *International Review of Psychiatry*, 21(4), 336-356.

- Strauss, E., Sherman, E. & Spreen, O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests. Third edition*. Oxford University Press, New York.
- Sternberg, R. (2002). *Kognitivní psychologie*. Praha: Portál.
- Subramaniam, K., Luks, T., Fisher, M., Simpson, G., Nagarajan, S., & Vinogradov, S. (2012). Computerized cognitive training restores neural activity within the reality monitoring network in schizophrenia. *Neuron*, 73, 842-853.
- Sullivan, P., Kendler, K. & Neale, M. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiat*, 60, 1, 187-1192.
- Süllwold, L. (1986). *Manual zum Frankfurter Beschwerde-Fragebogen (FBF)*. Berlin: Springer-Verlag.
- Svoboda, M. (1999). *Psychologická diagnostika dospělých*. Praha: Portál.
- Szöke, A., Trandafir, A., Dupont, M., Meary, A., Schürhoff, F., & Leboyer. (2008). Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Brit J Psychiat*, 192, 248-257.
- Španiel, F., Vohlídka, P. & Hrdlička, J. (2008). ITAREPS: Information technology aided relapse prevention programme in schizophrenia. *Schizophr Res*, 98, 312-317.
- Švestková, O. & Hoskocová, S. (2010). Nové přístupy k náhledu na občana se zdravotním postižením a mezinárodní klasifikace funkčních schopností, disability a zdraví. *E-psychologie* [on-line], 4 (4), 27-40 [2012-03-20]. Dostupný z WWW: <http://e-psycholog.eu/clanek/106>.
- Szöke, A., Trandafir, A., Dupont, M., Meary, A., Schürhoff, F., & Leboyer. (2008). Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Brit J Psychiat*, 192, 248-257.
- Tandon, R., Keshavan, M.S. & Nasrallah, H.A. (2008). Schizophrenia “Just the Facts”: what we know in 2008 part 1: overview. *Schizophr Res*, 100, 4–19.
- Tandon, R. & Maj, M. (2008). Nosological status and definition of schizophrenia: some considerations for DSM-V and ICD-11. *Asian Journal of Psychiatry*, 1, 22-27
- Tiwari, A., Zai, C., Müller, D. & Kennedy, J. (2010). Genetics in schizophrenia: where are we and what next? *Dialogues Clin Neurosci*, 12, 289-303.
- Torrey, E. (2002). Studies of individuals never treated with antipsychotic medications: a review. *Schizophr Res*, 74, 15-26.
- Trojan, S. & Pokorný, J. (1999). Theoretical aspects of neuroplasticity (Minireview). *Physiol Res*, 48(1), 87-97.
- Tsuang, M. (2000). Schizophrenia: genes and environment. *Biol Psychiat*, 47, 210-220.
- Twamley, E., Jeste, D., & Bellack, A. (2003). A Review of Cognitive Training in Schizophrenia. *Schizophrenia Bull*, 29(2), 359-381.
- Urban, A., Kremláček, J., & Libiger, J. (2005). “Mismatch negativity” u pacientů se schizofrenií. *Psychiatrie*, 9(4), 288-296.

- Van der Gaag, M., Kern, R., Van den Bosch, R. & Liberman, R. (2002). A controlled trial of cognitive remediation in Schizophrenia. *Schizophrenia Bull*, 28(1), 167-176.
- Verébová, K., & Horáček, J. (2010). Dysbindin – funkční kandidátní gen pro schizofrenii. *Psychiatrie*, 14 (4), 181-191.
- Wechsler, D. (1997). *WMS-III Administration and Scoring Manual*. San Antonio, The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1999). *WMS-III Wechslerova paměťová škála – třetí vydání*. Bratislava, Psychodiagnostika
- Weinberger, D.R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 44, 660-669.
- Weinberger, D.R. (1995). From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet*, 346, 552-557.
- Weinberger, D. (1998). Schizophrenia and the frontal lobe. *Trends in Neuroscience*, 11(8), 367-360.
- Wexler, B.E., Anderson, M., Fulbright, R.K. & Gore, J.C. (2000). Preliminary evidence of improved verbal working memory performance and normalization of task-related frontal lobe activation in schizophrenia following cognitive exercises. *Am J Psychiat*, 157, 1694–1697.
- Wexler, B.E. & Bell, M.D. (2005). Cognitive remediation and vocational rehabilitation for schizophrenia. *Schizophrenia Bull*, 31(4), 931-941.
- Wieloch, T., & Nikolich, K. (2006) Mechanisms of neural plasticity following brain injury (Review). *Current Opinion in Neurobiology*, 16(3), 258-264.
- Wittchen, H.U., Jacobi, F., Ehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., et al. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, 21, 655-679.
- World Health Organization. (2008). *The global burden of disease: 2004 update*. Ženeva, WHO Press.
- Wu, E.Q., Birnbaum, H.G., Shi, L., Ball, D.E., Kessler, R.C., Moulis, M., et al. (2005). The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. *J Clin Psychiat*, 66, 1122-1129.
- Wunderlich, U., Wiedermann, G., & Buchkremer, G. (1996). Sind psychosoziale interventionen bei schizophrenen Patienten wirksam? Eine Metaanalyse. *Verhaltenstherapie*, 6, 4-13.
- Wykes, T. (1998). What are we changing with neurocognitive rehabilitation. Illustrations from tow single cases of changes in neuropsychological performance and brain systems as measured by SPECT. *Schizophr Res*, 34, 77-86.
- Wykes, T. (2000). Cognitive rehabilitation and remediation in schizophrenia. In Sharma, T., Harvey, P. (Eds.) *Cognition in Schizophrenia*. New York: Oxford University Press, 332-351.
- Wykes, T., Brammer, M., Mellers, J., Bray, P., Reeder, C., Williams, C., et al. (2002). Effects on the brain of a psychological treatment: cognitive remediation therapy. *Br J Psychiat*, 181, 144-152.

- Wykes, T., & Huddy, V. (2009). Cognitive remediation for schizophrenia: it is even more complicated. *Curr opin psychiatr*, 22: 161-167.
- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. & Czobor P. (2011). A meta-Analysis of cognitive remediation for schizophrenia: Methodology and Effect Sizes. *Am J Psychiat*, 168, 472-485.
- Wykes, T., Newton, E., Landau, S., Rice, C., Thompson, N., & Frangou, S. (2007). Cognitive remediation therapy (CRT) for young early onset patients with schizophrenia: an exploratory randomized controlled trial. *Schizophr Res*, 94(1-3), 221-30.
- Wykes, T. & Reeder, C. (2005). *Cognitive remediation therapy for schizophrenia*. Theory & Practice. UK: Routledge Taylor & Francis Group.
- Wykes, T., Reeder, C., Corner, J., Rice, C., & Everitt, B. (2003). Are the effects of cognitive remediation therapy (CRT) durable? Results from an exploratory trial in schizophrenia. *Schizophr Res*, 61, 163-174.
- Wykes, T., Reeder, C., Corner, J., Williams, C., & Everitt, B. (1999). The effects of neurocognitive remediation on executive processing in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bull*, 16, 199-207.
- Wykes, T., TARRIER, N., & Lewis, S. (1998). *Outcome and Innovation in Psychological Treatment of Schizophrenia*. Wiley, Chichester, UK, 145–160.
- Yung, A., Phillips, L., & McGorry, P. (2006). Prodromal period: pharmacological and behavioural interventions. In Sharma, T., Harvey, P. (Eds.), *The early course of Schizophrenia*. New York: Oxford University Press, 189-209.
- (2011). *Psychiatrická péče 2010. Zdravotnická statistika (ÚZIS) ČR*. Dostupný online z: [www.uzis.cz/system/files/psych2010.pdf](http://www.uzis.cz/system/files/psych2010.pdf)
- Zanelli, J., Reichenberg, A., Morgan, K., Fearon, P., Kravariti, E., Dazzan, P., et al. (2010). Specific an generalized neuropsychological deficits: A comparison of patients with various first-episode psychosis presentations. *Am J Psychia*, 167, 78-85.



# PŘÍLOHY

## Seznam příloh

Tab. 1 základní diagnostická vodítka ke stanovení diagnózy schizofrenie podle MKN 10 a DSM-IV

Tab. 2: základní klinické diagnostické příznaky schizofrenie a současný stav nozologie

Tab. 3: Klíčové úvahy DSM-V a MKN-11

Tab. 4: Obecné neuropsychologické principy kognitivních intervencí

Tab 5: Psychické funkce na různých úrovních zpracovávání informací

Tab. 6: Efektivita kognitivní remediace pomocí počítačového tréninku

Příloha 1: Vstupní kritéria

Příloha 2: Ukázky programu PSS CogRehab

Příloha 3: Domény FBF

Příloha 4: Ukázky nového programu online

**Tab. 1: základní diagnostická vodítka ke stanovení diagnózy schizofrenie podle MKN 10 a DSM-IV**

MKN-10	DSM-IV
<p><b>Charakteristické příznaky</b></p> <p>1) Musí být přítomna alespoň jedna z následujících charakteristik:</p> <p>a) ozvučování myšlenek, vkládání nebo odnímání myšlenek, vysílání myšlenek</p> <p>b) bludy kontrolování, ovlivňování nebo ovládání, zřetelně se projevující pohyby těla nebo končetin nebo zvláštními myšlenkami, činnostmi nebo pocity, bludné vnímání</p> <p>c) halucinace hlasů, které komentují pacientovo chování nebo mezi sebou hovoří, nebo jiné typy hlasů, které přicházejí z některých částí těla</p> <p>d) neustálé bludy jiných typů, které nemohou být podmíněné příslušnou kulturou 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)</p> <p>2) Nebo alespoň dvě z následujících charakteristik:</p> <p>a) Neustálé halucinace jakéhokoliv typu, pokud se vyskytují denně po dobu nejméně 1 měsíce a jsou spojeny s bludy (buď s občasnými, nebo jen částečně formovanými) bez jasného emotivního obsahu, nebo jsou doprovázeny trvale zvýšeným sebehodnocením</p> <p>b) Neologismy, přerušování nebo zárazy myšlení, jejichž důsledkem jsou inkoherence nebo zmatený slovní projev</p> <p>c) Katatonní chování, jako jsou vzrušení, nástavy nebo vosková ohebnost, mutismus a stupor</p> <p>d) „negativní symptomy, jako jsou zřetelná apatie, ochuzení řeči a ploché nebo nepřiměřené odpovědi (musí být jisté, že se nejedná o následek deprese nebo neuroleptické léčby.</p>	<p><b>Charakteristické příznaky</b></p> <p>1) Musí být přítomny dvě (nebo více) z následujících charakteristik:</p> <p>a) bludy</p> <p>b) halucinace</p> <p>c) dezorganizovaná řeč</p> <p>d) hrubě dezorganizované</p> <p>e) nebo katatonní chování</p> <p>f) negativní příznaky, tj. emotivní zploštělost, alogie nebo abulie</p> <p>Poznámka: Pouze jeden z příznaků kritéria A je zapotřebí v případě, že bludy jsou bizarní nebo halucinace sestávají z hlasů komentujících chování nebo myšlenky, nebo ze dvou či více hlasů, které mezi sebou konverzují</p>
<b>Délka trvání příznaků</b>	<b>Délka trvání příznaků</b>

<p>Je přítomen <i>alespoň jeden</i> ze syndromů, symptomů a znaků popsaných pod (1) <i>nebo alespoň dva</i> ze symptomů a znaků uvedených pod (2), a to po většinu období epizody psychotického onemocnění, které trvá <i>alespoň jeden měsíc</i> (nebo někdy po většinu dnů).</p>	<p>Dvě (nebo více) z charakteristik, každá přítomná v signifikantní míře v období jednoměsíční periody (nebo kratším, jeli úspěšná léčba) Trvání: příznaky poruchy trvají nepřetržitě po dobu nejméně 6 měsíců. Toto šestiměsíční období musí zahrnovat nejméně 1 měsíc příznaků (nebo kratší dobu, je-li úspěšná léčba) podle kritéria A (tj.příznaků aktivní fáze) a může zahrnovat periody prodromálních nebo reziduálních příznaků. V průběhu těchto prodromálních nebo reziduálních period mohou být projevy poruchy vyjádřeny pouze jako negativní příznaky nebo dva či více příznaků z kritéria A, které jsou přítomny v slabší formě (např.podivná přesvědčení, neobvyklé percepční prožitky)</p>
<p><b>Vylučovací podmínky</b></p> <p>a) Jestliže pacient splňuje také kritéria pro manickou epizodu (F30.-)nebo depresivní epizodu (F32.-) musí být splněna kritéria G1 a G2 ještě před tím, než dojde k narušení nálady</p> <p>b) Porucha není důsledkem organické mozkové poruchy (ve smyslu F00-F09) nebo intoxikace alkoholem nebo jinou psychoaktivní látkou (F1x.0), závislostí (F1x.2) nebo odnětím látky (F1x.3 nebo F1x.4).</p>	<p><b>Vylučovací podmínky</b></p> <p>a) Vyloučení schizoafektivní poruchy a poruchy nálady: Schizoafektivní porucha a porucha nálady s psychotickými příznaky jsou vyloučeny, jestliže se:</p> <p>b) Současně s příznaky afektivní fáze nevyskytují velká depresivní, manická nebo smíšená epizoda, nebo</p> <p>c) Epizody poruch nálady se vyskytly současně s příznaky aktivní fáze a jejich celkové trvání bylo relativně kratší vůči trvání aktivní a reziduální periody.</p> <p>d) Vyloučení somatických nemocí nebo stavů způsobených psychoaktivními látkami: porucha není přímým fyziologickým důsledkem požití psychoaktivní látky (nap.užívané drogy, léku) nebo somatického onemocnění.</p> <p>e) Vztah k pervazivní vývojové poruše: jestliže je v anamnéze Autistická porucha nebo jiná Pervazivní vývojová porucha, stanovuje se přídatná diagnóza schizofrenie jen v případě, že jsou přítomny také zřetelné bludy nebo halucinace po dobu nejméně jednoho měsíce (nebo kratší, je-li léčba úspěšná)</p>

**Tab. 2: základní klinické diagnostické příznaky schizofrenie a současný stav nozologie (úpraveno podle Tandon a May, 2008; Tandon et al., 2008c)**

<p>Diagnostické hranice mezi schizofrenií a jinými psychiatrickými poruchami, jsou nejasné.</p> <p>Existuje významná heterogenita v neurobiologii, klinických projevech, průběhu a odpovědi na léčbu napříč pacienty.</p> <p>Schizofrenie má tendenci být chronické a recidivující onemocnění s neúplnou remisí.</p> <p>Schizofrenie je charakterizována směsí pozitivních, negativních, kognitivních a afektivních příznaků.</p> <p>Závažnost jednotlivých symptomů se liší jak mezi pacienty, tak i v průběhu onemocnění.</p> <p>Dochází ke generalizovanému deficitu intelektu.</p> <p>Je přítomný deficit v řadě kognitivních funkcí, jako jsou exekutivní funkce, paměť, psychomotorické tempo, pozornost a sociální kognice).</p> <p>Kognitivní deficit je přítomen ještě před nástupem psychózy a přetrvává v průběhu onemocnění.</p> <p>Je zvýšený výskyt drobných somatických anomálií a abnormit dermatoglyfů.</p> <p>Je zvýšený výskyt neurologických poruch, včetně pohybových poruch a měkkých neurologických příznaků.</p> <p>Je vyšší výskyt obezity a kardiovaskulárních onemocnění.</p> <p>Onemocnění je spojeno s vysokým výskytem kouření a užívání návykových látek.</p> <p>Je přítomno významné riziko sebevražedných tendencí.</p> <p>V některých fázích onemocnění může dojít ke zvýšení rizika násilného chování.</p> <p>Psychotické příznaky nastupují obvykle během dospívání nebo rané dospělosti.</p> <p>U podstatné části pacientů je přítomno významné premorbidní postižení.</p> <p>Onemocnění je spojeno s dvojnásobně vyšší mortalitou, průměrná délka onemocnění je zkrácena až o 20%.</p> <p>Prognóza onemocnění je závislá na pohlaví (mužské pohlaví má horší prognózu), věk (výskyt v mladším věku je prognosticky horší), délce trvání neléčených příznaků (čím delší, tím horší prognóza) a závažnosti kognitivních a negativních příznaků.</p>
---

**Tab. 3: Klíčové úvahy DSM-V a MKN-11 (Tandon a May, 2008)**

Zda vyjmout schizoafektivní poruchu

Zda diagnostikovat rizikový stav pro rozvoj psychózy

Zda by měla být katatonie oddělena od schizofrenie jako samostatná kategorie

Zda by měl být v kritériích zahrnut kognitivní deficit

Zda by měla být pro určení diagnózy nezbytná dysfunkčnost

Jak by měly být začleněny současné neurobiologické poznatky

Zda mají být současné subtypy nahrazeny dimenzemi symptomů

**Tab. 4: Obecné neuropsychologické principy kognitivních intervencí**

<b>Kdy začít</b>
Kertesz (1993) rozděluje podle druhu poškození 2 etapy uzdravení. První etapa je spojena se spontánním zotavením se z akutních následků onemocnění. První dny a týdny bývají kritickými momenty pro regeneraci, kdy parciálně poškozené neurony, axony a nervová zakončení znovu narůstají a obnovují dřívější spojení. Délka tohoto období záleží především na charakteru poškození a věku pacienta. Druhá fáze se týká období zotavení kognitivních funkcí. Toto období trvá měsíce i řadu let od poškození. Kognitivní intervence, především trénink, by měla začít právě v této druhé etapě. V první etapě je na místě zejména biologická léčba, někdy i fyzioterapeutická a základní smyslová stimulace
<b>Individualizace</b>
Podle druhu poškození a individuálních faktorů se deficit projevuje různě, také progresse onemocnění bývá variabilní. Proto bychom se při plánování rehabilitačních a tréninkových postupů měli zamyslet nad charakterem a průběhem onemocnění, přihlídnout k věku pacienta, jeho sociálním podmínkám a požadavkům na rehabilitace ze strany nemocného a jeho rodiny.
<b>Spolupráce</b>
Dopad nemoci se netýká jen pacienta, ale i jeho rodiny. Bez jejich začlenění do rehabilitace a naslouchání jejich potřebám bude naše práce polovičatá.
<b>Postižení versus deficit a poškození</b>
Rehabilitace má mít za cíl zlepšit postižení, trénink se snaží zmírnit deficit. Neuropsychologická rehabilitace ovlivňuje přímo poškození, které neléčí, ale zmírňuje.
<b>Cíl a plán</b>
Tyto zásady vyplývají ze splnění předchozích
<b>Dynamika a přizpůsobení</b>
Kognitivní rehabilitace je dynamický proces, metody, cíle a plány by se v jejím průběhu měly přizpůsobovat potřebám a podmínkám klientů.
<b>Zhodnocení funkčních a kognitivních změn</b>
Ke sledování změn a pokroku nestačí neuropsychologické testy, je nutno použít i objektivní a subjektivní funkční škály. Neuropsychologické testy pro evaluaci by měly mít ekologickou validitu
<b>Osobnost a její dynamika</b>
Nutno počítat s tím, že nemocný se vyrovnává se změnami v sobě samém a v jeho okolí. Nároky na adaptaci jsou vysoké a neobejdou se bez určitých změn osobnostních, interpersonálních a pracovních.

**Tab.5 : Psychické funkce na různých úrovních zpracování informací (upraveno podle Diamant a Haakart, in: Diamant J.; Vašina L., 1998)**

Úroveň zpracování informací	Emoce	Pozornost Soustředění	Paměť	Uspořádání v prostoru	Tvorba pojmu	Řeč	Řešení problémů
V expresivní	hodnocení	pozornostní kontrola	znovupoznání, reprodukce	sledování cesty	význam	sdělení, souvislost mezi podnětem a reakcí	rozhodnutí
IV integrativní	vztah	rozdělená, střídavá pozornost	asociativní, prospektivní, multidimenzionální vztahy	vytýčení cesty	představa	význam, souvislost mezi slovem a realitou, mezi podnětem a signálem	Předvídaní
III specifická	postoj	dlouhodobá pozornost	konsolidace, anterográdní–retrográdní, semantická–epizodická, jednodimenzionální vztahy	určení směru	srovnání	mluvnice, souvislost mezi gramatickými pravidly	Rozvažování
II základní	motivace	selektivní pozornost	kódování, časové vztahy, pracovní	určení polohy	označení	pojmenování, vztahy mezi naučenými asociacemi	inventarizace možných řešení
I receptivní	pocit	bdělost	zaznamenání	orientace	dávání pokynů	zahájení, formulování, příprava k mluvení, foném-morfém	stavění problému

**Tab. č. 6: Efektivita kognitivní remediace pomocí počítačového tréninku**

Pacienti	Design studie	Výsledky
Benedict et al., 1989		
Celkem N=21 (chronická schizofrenie)	Pozornost - Experimentální skupina N=7 Placebo skupina N=7 kontrolní neléčená skupina N=7	Experimentální skupina – signifikantní zlepšení v úlohách reakčního času v porovnání s kontrolními skupinami
Burda et al., 1994		
Celkem N=69 (chronické psychotické onemocnění)	Léčená skupina N=40: nácvik pomocí počítače + běžné terapeutické aktivity Kontrolní skupina N=29: jenom běžné terapeutické aktivity	Sledovaná skupina: Zlepšení v paměťových subtestech WMS ( $p < 0.01$ ) a v Test Cesty (TMT) A&B ( $p < 0.01$ ) méně kognitivních stížností ( $p < 0.01$ ) Kontrolní skupina: beze změn
Medalia et al., 1998		
Celkem N=54 (chronická schizofrenie)	Experimentální skupina N=27 – nácvik pozornosti pomocí počítače Kontrolní skupina N=27 – video sezení	Experimentální – signifikantní zlepšení v CPT ( $p < 0.003$ ) Kontrolní – bez změn Porovnání mezi skupinami: $p < 0.03$
Medalia et al., 2001		
Celkem N=54 (Hospitalizovaní pacienti s dg. schizofrenie)	Skupina řešení problémů = 18, skupina paměti = 18, kontrolní skupina = 18	Skupina řešení problémů se zlepšila ve škále Independent Living Scale, subškále řešení problémů
Bell et al., 2001		
Celkem N=65 (ambulantní pac. s dg. schizofrenie a schizoafektivní poruchy)	Experimentální - NET (CogRehab) + WT skupina N=31 Kontrolní - WTN skupina = 34	Experimentální skupina – výrazné zlepšení v pracovní paměti, opakování čísel pozpátku a ve WCST (faktor exekutiva): konceptuální úroveň odpovědí, správné kategorie, Neperzeverační chyby.
Bellucci et al., 2002		
Celkem N=34 (ambulantní pac. s dg. schizofrenie a schizoafektivní poruchy)	Experimentální – CACR group N=17 Kontrolní skupina N=17	Experimentální skupina – zlepšena Logické paměti, Paměti II skór vybavování, Test cesty B - chyby



Bryson et al., 2003		
Celkem N=75 (pacienti se schizofrenií)	Počítačová rehabilit. N=15 Kognitivní remediace N=15 Kontrolní skupina N=45	ICBR skupina se zlepšila ve WCST (počet kategorií, neperseverativní chyby) CRT skupina se zlepšila ve verbální paměti (HVL), WMS logická paměť
Vauth et al., 2005		
Celkem N=138 (hospitalizovaní pac. se schizofrenií)	CAST + pracovní terapie N=47 TSSN + VRA=45 Pracovní terapie (VRA) N=46	CAST +VRA: výrazné zlepšení v pozornosti a auditivní paměti, nezlepšili se ve schopnosti plánování. Úspěšnější při zařazení se do práce
McGurk et al., 2005		
Celkem N=44 (závažné duševní onemocnění)	CT+ podporované zaměstnání N=23 Pouze podpor. zam. N=21	CT+SE: Výrazné zlepšení se v kognitivních oblastech, lepší pracovní zařazení
Hogarty et al., 2005		
Celkem N=121 (stabilní chroničtí pac. se schizofrenií a schizoafekt.)	CET (počítače + sociální kognice) N=61 Obohacená podpůrná terapie N=54	CET zlepšení neurokognice a rychlost processingu po 12 měsících, po 24 měsících CET zlepšení se v kognitivním stylu, sociální kognici, sociální adaptaci

## **Příloha č.1**

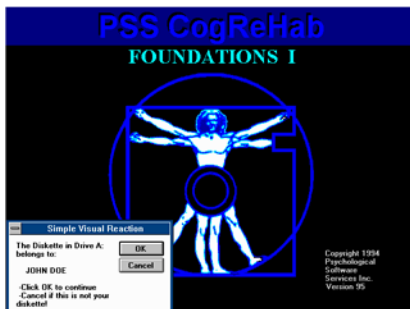
### **Vstupní kritéria:**

1. Ambulantní nemocní s diagnózou schizofrenie nebo schizofreniformní poruchy (F20)
2. Muži a ženy starší 18 let
3. Ve stabilizované fázi onemocnění (skóre na škále CGI  $\leq$  4)
4. Možnost absolvovat baterii testů neuropsychologického vyšetření dvakrát po 8 týdnech
5. Základní schopnost práce s počítači (obrazovka, myš, klávesnice)
6. Neúčast v jiném strukturovaném programu remedičního typu
7. Podepsání informovaného souhlasu s účastí ve studii

### **Vylučovací kritéria:**

1. Jiná diagnóza na ose I než dg. ze schizofrenního okruhu
2. Vysoký stupeň chronicity nebo fyzický handicap znemožňující absolvovat vyšetření nebo program
3. Neschopnost porozumět informovanému souhlasu a instrukcím
4. Relaps v průběhu studie
5. Jiná národnost než česká

## Příloha č.2: Ukázky programu PSS CogRehab



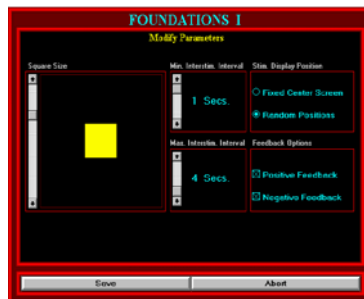
Logo programu a ID uživatele



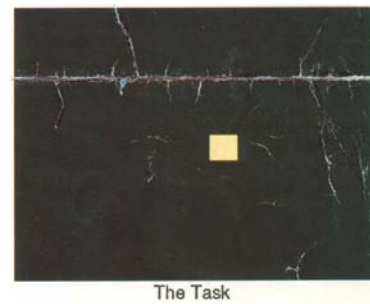
Modul se seznamem



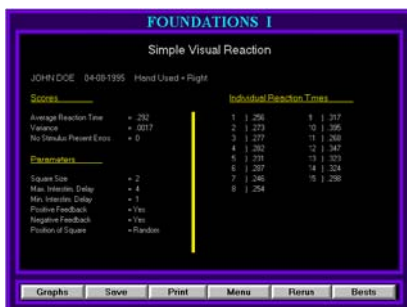
Instrukce



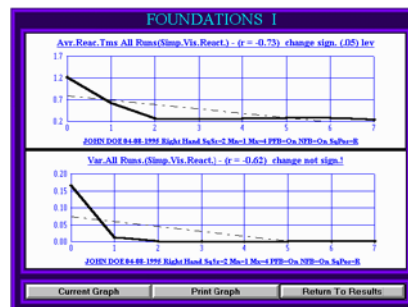
Změna nastavení



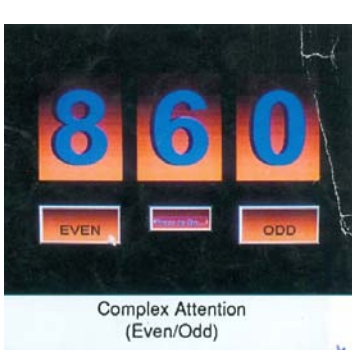
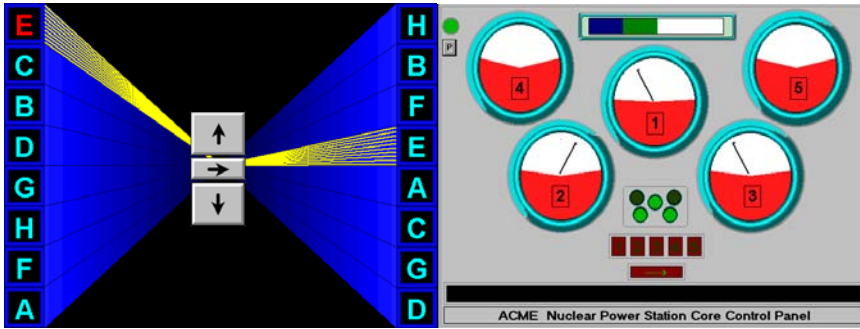
Ukázka úlohy



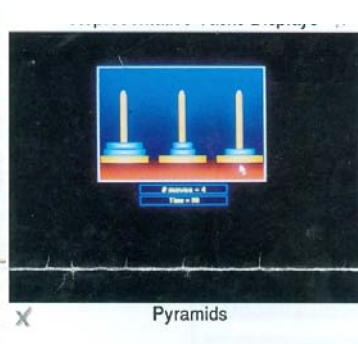
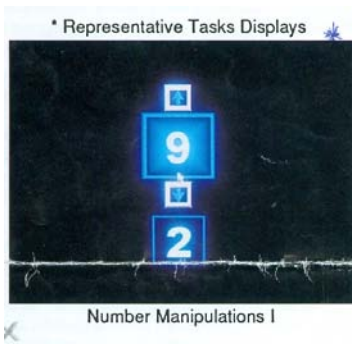
Výsledky výkonu



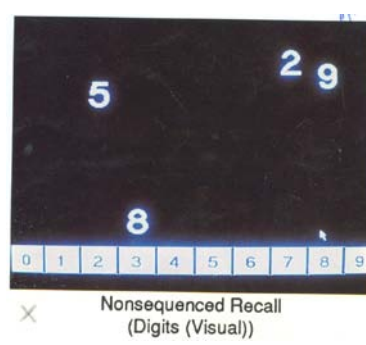
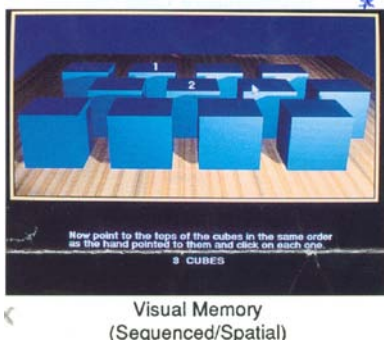
Souhrnný graf



Foundations



Problem Solving



Memory

## **Příloha č.3: Domény subjektivní hodnocení kognice - FBF**

### **Ztráta kontroly (KO)**

Škála popisuje ztrátu kontroly a impulzivitu. Zahrnuje jakékoli chování, myšlení nebo řečový projev, který neodpovídá jejich záměru v daném okamžiku. Příkladem výroků při této kategorii je "Často pozoruji, že se chovám jinak, než bych chtěl: nemohu se dostatečně rozhodnout". Do této kategorie patří také jakékoliv blokády, například "Někdy jsem krátkodobě jako zatuhlý a nemohu reagovat, i když bych chtěl." Kategorie zároveň počítá i s vypětím vůle řídit proti směru reakčních nejistot - "Také ve zcela všedních situacích musím neustále dávat pozor, abych se choval správně"

### **Senzorická iritace (WAS)**

Škála popisuje změny v senzorických zkušenostech a pocity typu odcizení, strach a úzkost. Příkladem je výrok "Barvy známých věcí vypadaly dočasně změněně." Dále škála popisuje deficitní registraci a tím narušený vyšší stupeň zpracování informací: "To, co před sebou vidím, se přesto nedostane pořádně do mé hlavy a já zůstávám nejistý."

### **Poruchy vnímání (WAK)**

Škála zjišťuje jednoduché a komplexní poruchy vnímání. Může se zde jednat o optické, akustické nebo propioceptivní deformace. Příklad může být výrok "Obličeje lidí vypadaly nezvykle - jakoby deformovaně nebo posunutě." Do této kategorie patří i poruchy integrovat přicházející vzruchy z různých smyslových modalit, tak jako v příkladu: "Nemohu se dobře dívat na televizi, způsobuje mi námahu současně sledovat obrazy a mluvčího a shrnout jednání." Derealizace, paranoidní reakce nebo zdánlivě nevysvětlitelné změny chování (náhlé stranění se, čtení, dívání na televizi, poslouchání rádia) mohou mít svůj podklad v takovýchto poruchách vnímání.

### **Řeč (SP)**

Škála se snaží zachytit komunikační poruchy, mající svůj základ v omezení expresivní a receptivní řeči. Jsou to potíže, kterých si okolí všimne, chybné interpretace sociálních situací nebo zmatek a strach v přítomnosti jiných osob. Použitelný slovní repertoár je snížen, vedlejší asociace se vtírají do průběhu řeči a způsobují, že řeč, přihlídnutí k partnerovi hovoru, jsou nejasné, nepřesné a nepřiměřené. K omezení organizace řeči se přidávají také omezení porozumění řeči. Pokud se s dotyčným hovoří příliš rychle a příliš dlouho, není tento schopen dostatečně plynule shrnout významový obsah. Protože nemůže vysvětlit zpomalení přijímání informací, zažívá neustále

mezery v porozumění, proto se často pacient vyhýbá sociálním kontaktům, které mohou být také ještě tím ztíženy, že vedlejší zvuky nedokáží být potlačeny. Takováto porucha selektivní pozornosti vede k tomu, že je částečně slyšen jen hluk bez významu. Také rozluštění delších textů se stává namáhavé, mnoho schizofrenních pacientů ukončí proto čtení.

Názorné pro poruchy této podkategorie jsou následující popisy potíží: "S mluvením to nejde už tak dobře, slova mi nepřicházejí na mysl dostatečně rychle", "Nerad čtu, protože mě to stojí velkou námahu, abych správně pochopil význam", "Vyhýbám se lidem, protože mám velké potíže sledovat rozhovory"

### **Myšlení (DE)**

popisuje ztráty duševní výkonnosti a popisované snížení koncentrace jako možnost poukázání na začínající poruchu myšlení, přičemž omezení, je prozatím a nejdříve subjektivní. Například jedna položka popisuje zárazy myšlení: „Občas je můj mozek jako vymetený“. Nebo jako popis rostoucího nekontrolovatelného průběhu myšlenek a představ: „Při přemýšlení mně často rozptylují pozornost nevhodné nápady“

### **Paměť (GED)**

Tvoří ústřední význam pro mapování poruch paměťových funkcí schizofrenie a jejímu porozumění. Pacienti si omezení v této oblasti uvědomují sami – např. : „Mám v paměti velké mezery, Mnohé z toho, co jsem věděl, je zkrátka pryč“. Pro mapování ztráty týkající se krátkodobého uchování a také sensorické „okamžité paměti“, slouží např. položka: „Když čtu delší texty, zapomenu již většinou začátek a uniká mi souvislost“. Porušenou aktualizaci obsahu paměti popisuje např. položka: „Když si chci na něco určitého vzpomenout, nepodaří se to, protože mne napadne něco úplně jiného“

### **Motorika (MO)**

Popisuje ztížení psychomotorických postupů. Tomu odpovídají jednotky jako: "Momentálně necítím správně mé údy, když se hýbu", "Při chůzi jsem si často vědom každého kroku". Nedostačující ovladatelnost mimického výrazu popisuje například výrok: "Můj výraz obličeje vypadá často jinak, než bych to právě chtěl." Blokady nebo neovladatelné impulzy pohybu se střídají zdánlivě nepravidelně. Jejich nejednotnost a krátkodobý výskyt rozlišují nejsnadněji psychomotorické narušení od vedlejších účinků neuroleptik. Proto výroky jsou zaměřené tímto způsobem.

### **Ztráta automatizmů (AU)**

Automatizované dovednosti jsou nezbytné pro přizpůsobení se. Bez rutinních postupů s velmi malým využitím pozornosti bychom nebyli schopni zvládat každodenní požadavky. Poruchy pozornosti a paměti se podílejí podstatně na tom, že u schizofrenních pacientů se tyto normálně ustálené "programy" nevyskytují již vůbec nebo pouze neúplně. Nad vším musí být krok za krokem přemýšleno. Správně se chovat vyžaduje intenzivní soustředěnost, jako je to vyjádřeno v tvrzení: "Denní maličkosti mi již nejdou jako obvykle, musím si každý krok nejprve promyslet."

Omezení aktivity jsou často následkem poruchy, postupy jednání vyžadují stále více času, protože probíhají pomaleji a vyžadují větší silovou námahu. Od depresivních stimulačních zábran se odlišuje ztráta automatizmů "psychomotorickou konfúzí". Všechno se překrývá, řetězce jednání musí být tříděny na základě četného opakování, kontrol nebo velkého vynaložení soustředění. Nezřídka dochází k tomu, že pacienti chátrají, protože na základě takovýchto poruch se nedokáží sami o sebe postarat. Také často popsané "loudání se", např. u ranní toalety, má svůj původ ve ztrátě automatizmů.

### **Anhedonie a strach (AN)**

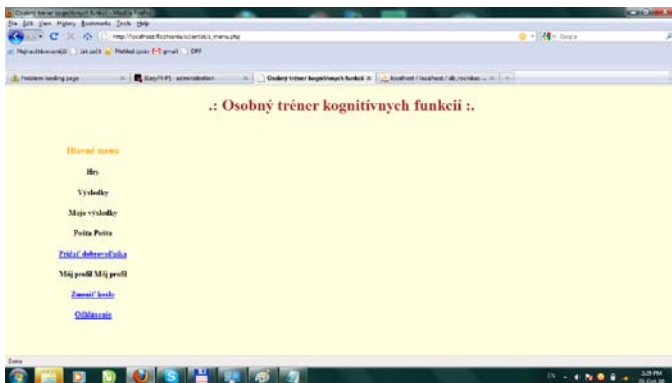
Schizofrenní pacient prožívá své emoce často "rozdílně". Vzrušení, které překročí určitý práh intenzity, bývá vždy nepříjemně prožíváno: "Když se rozruším, často nevím, jestli cítím radost nebo hněv". Již neexistuje žádná jednoznačná radost: "Už se nemohu ani pořádně radovat". Úzkosti vznikají mezi jiným i pozorováním omezení: "Mám strach, že můj myšlenkový úsudek se bude stále více ztrácet".

### **Přehlcení podněty (REI)**

Škála mapuje problematiku vnějších stimulů, majících vliv na pacientovo chování. nápadné změny v chování schizofrenních pacientů, často bizarní zvyky, mohou být chápány jako strategie, kterými se dotyčný snaží uniknout neustálému zahlcení vnějších podnětů nebo interní stimulaci. nápadné změny chování pacientů s diagnózou schizofrenie jako např. zdánlivě bizarní zvyky mohou být chápány jako strategie vyhnout se neustálému zahlcení vnějšími nebo vnitřními podněty.

Z dotazníku můžeme např. zmínit položku: „Nemohu se dostatečně bránit, vše na mě působí příliš silně“.

## Příloha č.4: Ukázky nového programu online



KONTAKT pacient-terapeut

### Logické Seřazování

Jméno

Heslo

Přihlašování

### Logické Seřazování

Cílem hry je seřadit jednotlivé prvky do logické souslednosti.

- Tlačítkem Možnosti zobrazíte menu pro nastavení parametrů hry.
- Tlačítkem Pravidla zobrazíte Pravidla hry a její ovládání.
- Tlačítkem Start spustíte hru.

Úvodní informace

Předmětem této hry je zlepšit rozhodování a rychlost mentální manipulace s informacemi.

Na obrazovce uvidíte tři čísla ve třech samostatných oknech. Sečtete všechna čísla dohromady co nejrychleji a určíte, zda je součet všech čísel sudý nebo liché. Pokud je součet všech čísel sudý, klikněte levým tlačítkem myši na voľbu „SUDÝ“, pokud je součet všech čísel liché, klikněte levým tlačítkem myši na voľbu „LICHÝ“.

Při správné odpovědi se na obrazovce objeví slovo „OK“ a zazní zvuk TADA. Při špatné odpovědi se na obrazovce objeví slovo „CHYBA“ a zazní zvuk HLUBOKÉHO AKORDU. Během hry každou úlohu zobrazíte pomocí klávesy „SPACE“ („Mezerník“), nebo kliknutím na tlačítko „ZOBRAZIT“.

Tato hra má tři úrovně obtížnosti, pokuste se projít všechny úrovně počínaje nejnižší úrovní 1. Každou úroveň hry spustíte pomocí tlačítka „START“. Během hry můžete kdykoliv odjít pomocí tlačítka „UKONČIT“ nebo klávesy „ESC“.

Po každé hře se vám automaticky zobrazí tabulka výsledků. Pomocí tlačítka „MENU“ a následně tlačítka „START“ se vrátíte zpět do hry. Pokud dokážete danou úroveň vyřešit bez chyby, hra vás automaticky posune na vyšší úroveň, pokud se hře uvolíte chyby, budete dále hrát na stejné úrovni.

Pomocí tlačítka „MOŽNOSTI“ si můžete nastavit různé úrovně hry. Chcete-li si zvolit novou jednorázově spleť, Ťačíte, kliknutím tlačítka „MOŽNOSTI“ si opět nastavte zobrazení „NÁPOVEDY“.

Nezapomínejte, co nejrychleji sečíst každá tři čísla. Váš čas se měří při každém součtu!

Instrukce

Typ bludiště: hranaté

Limitní počet havárií: 20

Limitní počet opakování bludiště: 3

Rychlost auta: 3

Ovládání auta: tlačítka

Způsob otáčení: Jako 2D

Konstantní rychlost:

Nastavitelné parametry

### Možnosti hry

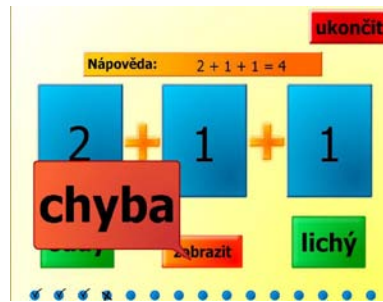
Nápověda

Obtížnost  1  2  3

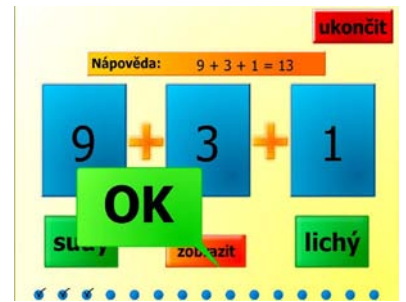




Start/ STOP



Hra Zpětná vazba +/-Vizuální a zvuková



výsledky testu	
počet správných odpovědí	12
počet špatných odpovědí	3
průměrný reakční čas správných odpovědí	9.578 s
průměrný reakční čas špatných odpovědí	0.563 s
Nebylo to špatné, ale zkusíme to ještě jednou	
nápověda	zapnuta
obtížnost	1
menu	

1.	roztřídit prádlo
2.	dát prádlo do pračky
3.	pustit vodu
4.	přidat prací prášek
5.	zapnout pračku
6.	vysušit prádlo

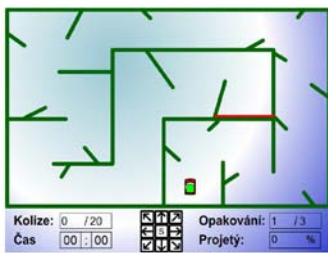
**Výborně.**

Zkuste si teď zapamatovat toto správné pořadí.

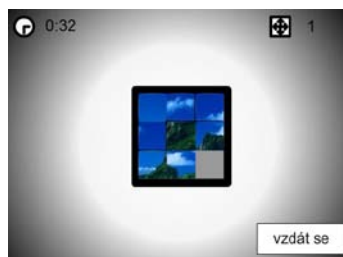
Čas: 00:12 Počet chýb: 0 Počet chýb: 1

Tabulka výsledků

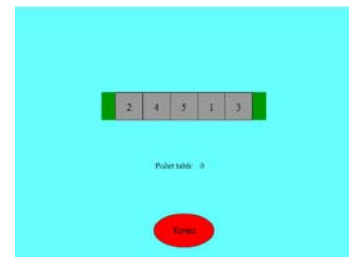
## Ukázky her



Bludiště



Skládanka



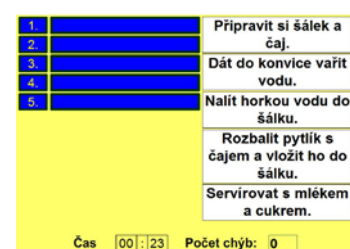
Manipulace s čísly



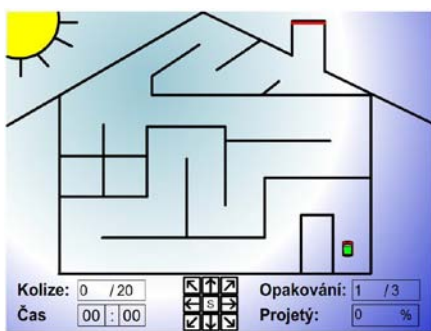
Záznamník



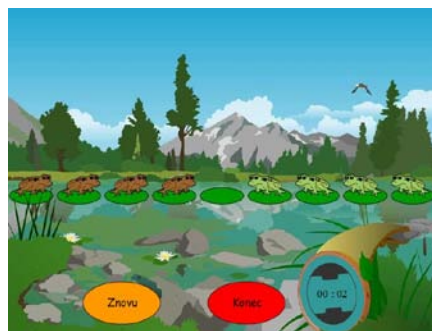
Sudá-lichá



Logické seřazování



**Bonusové bludiště**



**Hra Jumps pro manipulace s čísly**