

MASARYKOVA UNIVERZITA

Filozofická Fakulta

**Kognitivní dysfunkce u schizofrenní a depresivní  
poruchy**

**Habilitační práce**

komentovaný soubor prací

Brno, 2016

PhDr. Hana Přikrylová Kučerová, Ph.D.

Prezentovaná originální data pocházejí z původního výzkumu provedeného autorkou samotnou nebo v týmu spolupracovníků Psychiatrické kliniky LF MU a FN Brno či spolupracovníků z Národního ústavu duševního zdraví (NÚDZ) v Praze.

Určitá část výzkumu byla financována z prostředků grantové podpory Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví ČR (NR7990 2004-2006), (NR8472 2005-2007), (NR9890 2008-2011) a Výzkumného záměru Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR (MSM 0021622404 2005-2011).



## **Poděkování**

Ráda bych touto cestou poděkovala Prof. MUDr. Evě Češkové, CSc. a Prof. PhDr. Mojmiru Svobodovi, CSc. za odborné vedení, jejich cenné rady a čas, který mi věnovali.

Dále bych chtěla poděkovat všem svým současným i bývalým kolegům a spolupracovníkům, kteří se podíleli na výzkumu prezentovaném v předkládané habilitační práci. Děkuji také všem spoluautorům za poskytnutí dat a výsledků společného výzkumu a za souhlas k jejich použití v rámci předkládané habilitační práce.

Děkuji i své rodině za dlouhodobou podporu, pomoc a trpělivost.

## Obsah

1	Úvod .....	7
2	Schizofrenie a kognitívny funkce .....	9
2.1	Diagnostika kognitívnych funkcií u schizofrenie .....	10
2.2	Dynamika kognitívneho deficitu u schizofrenie.....	11
2.3	Kognitívny deficit a kortizolémie .....	21
3	Depresívny porucha a kognitívny funkce.....	30
4	Schizofrenie a depresívny porucha – podobnosti a rozdiely v kognitívnych funkciách.....	59
5	Neuropsychologická rehabilitace – možnosti rehabilitace kognitívnych funkcií.....	72
6	Repetitívny transkraniálny magnetická stimulace (rTMS) .....	79
6.1	Stručná historie a popis rTMS .....	79
6.2	Praktické provedení rTMS .....	80
6.3	Indikace rTMS zejména v psychiatrii .....	81
6.4	Kontraindikace rTMS .....	82
7	Repetitívny transkraniálny magnetická stimulace (rTMS) u schizofrenie.....	83
7.1	Ovlivnění negativních příznaků schizofrenie pomocí rTMS.....	83
7.2	Ovlivnění kognitívneho deficitu u schizofrenie pomocí rTMS.....	97
7.3	Ovlivnění nikotinismu pomocí rTMS u schizofrenie .....	115
8	Repetitívny transkraniálny magnetická stimulace (rTMS) a depresívny porucha .....	129
8.1	Léčba depresívny poruchy pomocí rTMS .....	129
8.2	Ovlivnění kognitívneho deficitu u depresívny poruchy pomocí rTMS.....	137
8.2.1	rTMS u farmakorezistentní deprese .....	139
8.2.2	rTMS a kognitívny funkce u zdravých dobrovolníků .....	140
9	Závěr a shrnutí .....	149
10	Seznam použité literatury .....	150
11	Příloha 1.....	166

## **Anotace**

Překládaná habilitační práce je komentovaným souborem 17 in extenso originálních článků publikovaných v letech 2003 – 2016 a je orientována na širší problematiku kognitivních funkcí u dvou nejvýznamnějších neuropsychiatrických onemocnění, schizofrenie a depresivní poruchy, a na jednu z možností jejich ovlivnění – neuromodulace pomocí repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS).

Ve své výzkumné činnosti jsem se nejdříve zabývala problematikou narušení kognitivních funkcí u schizofrenie – nejprve přesným zmapováním profilu narušení kognitivních funkcí – kognitivního deficitu, jeho dynamikou v čase, hledáním souvislostí mezi narušenými kognitivními funkcemi a hladinami stresového hormonu (kortizolu). Výsledky těchto studií a výzkumů jsou prezentovány v kapitole 2, kde jsou shrnuty formou komentářů k publikovaným článkům.

Dále jsem se zaměřila na problematiku narušení kognitivních funkcí u depresivní poruchy, což byla problematika ve své době celkem neznámá a příliš neprobádaná. Zde jsem se také snažila nejprve zmapovat profil kognitivního deficitu a následně jeho dynamiku - i v období remise, tedy v období bez klinických příznaků depresivní poruchy. Výsledky těchto výzkumných studií jsou předloženy v kapitole 3.

V kapitole 4 jsou prezentovány výsledky výzkumné práce, která se pokusila o srovnání profilu kognitivního narušení u schizofrenie a depresivní poruchy.

Následně jsem se ve své „vědecké kariéře“ zaměřila na možnosti ovlivnění kognitivního deficitu nefarmakologickou cestou a to pomocí neuropsychologických postupů (kapitola 5) a také na modulaci kognitivních funkcí pomocí repetitivní transkraniální magnetické stimulace (kapitola 6), tehdy v roce 2003 nového přístroje, který získala Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno jako první z psychiatrických zařízení v České republice. Výsledky těchto výzkumů jsou shrnuty v kapitole 7 a 8 této habilitační práce.

## **Annotation**

The habilitation thesis is a collection of 17 original in extenso articles published between 2003 and 2016, provided with a commentary. The articles are focused on the broad subject of cognitive functioning in two most serious neuropsychiatric disorders – schizophrenia and major depressive disorder (MDD) – with an emphasis on the treatment potential of neuromodulation, specifically repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS).

Initially, my academic interest was concerned with the area of cognitive impairment in schizophrenia, in particular on a comprehensive mapping of cognitive functions' impairment, that is of cognitive deficiency, its fluctuation and connection to stress hormone, cortisol, levels. Results of this research and surveys are presented in chapter 2 as commentary to published articles.

I also focused on cognitive impairment in major depressive disorder (MDD), a fairly unknown and rarely studied issue at that time. There, I also concentrated on the cognitive functions' profile mapping and its fluctuation even in remission phase – the phase when no clinical manifestations of depressive symptoms occur. Results of these studies are presented in chapter 3.

Chapter 4 then provides a summary of the research that attempted to compare cognitive impairment profiles in schizophrenia and MDD.

Then, my academic interest shifted to the research of non-pharmacological treatment of cognitive impairment by means of neuropsychological methods (see chapter 5) and by cognitive functions' modulation using transcranial magnetic stimulation (see chapter 6). In 2003, the year when the research was initiated, rTMS device was a new instrument and Department of Psychiatry of University Hospital in Brno was the first psychiatric facility to own such device in the Czech Republic. Results of this research are summarized in chapters 7 and 8 of the habilitation thesis.

## 1 Úvod

Schizofrenie a depresivní porucha patří mezi nejzávažnější neuropsychiatrické poruchy. Významně ovlivňují celou osobnost nemocného, jeho kognitivní fungování, pracovní i sociální začlenění do společnosti. Jejich jednoznačné příčiny nejsou, i přes usilovnou snahu odborníků, dosud přesně známy. To, co mají vědci zabývající se těmito závažnými psychickými poruchami v rukou, je množství korelátů spojených s těmito onemocněními. Poruchy poznávacích, tedy kognitivních funkcí, patří jednoznačně k jedněm z nejzákladnějších korelátů těchto dvou neuropsychiatrických onemocnění.

Problematika kognitivních funkcí u schizofrenního onemocnění se dostala do popředí zájmu neuropsychologického a neuropsychiatrického výzkumu na konci 20. století a na začátku našeho století. Díky provedeným výzkumům a studiím se ukázalo, že narušení kognitivních funkcí, tedy kognitivní deficit, významně ovlivňuje běžný život nemocných, způsobuje jejich sociální i pracovní selhávání. Díky studiím, které se na zmapování profilu a dynamiky kognitivního narušení u schizofrenie zaměřovaly, se částečně podařilo blížeji prozkoumat podstatu a specifickou kognitivního deficitu u schizofrenie a tyto práce tak přispěly k hlubšímu pochopení samotného schizofrenního onemocnění a k vytváření zacílených a efektivnějších programů jeho nápravy a rehabilitace (např. počítačová rehabilitace kognitivních funkcí u nemocných se schizofrenií).

Problematika narušení kognitivních funkcí u jedinců trpících depresivní poruchou se dostala do popředí zájmu výzkumu odborníků výrazně později, než tomu bylo u schizofrenie. Přítomnost narušení kognitivních funkcí u depresivní poruchy je v současnosti jednoznačně potvrzena, dokonce se ukázalo, že jisté narušení kognitivních funkcí přetrvává u nemocných i v době, kdy již z klinického, lékařského pohledu jsou bez příznaků deprese, tedy v remisi.

Hodnocení úrovně kognitivních funkcí u nemocných se schizofrenií se v dnešní době považuje za standard a mělo by být běžnou součástí klinického psychologického vyšetření, zejména u pacientů s první epizodou schizofrenního onemocnění, zatímco u depresivní poruchy bývají kognitivní funkce hodnoceny stále spíše výjimečně a samotné vyšetření kognitivních funkcí u depresivní poruchy je stále považováno za něco „nadstandardního“.

Je to poměrně překvapivé, zvláště když si uvědomíme, že například měření poruch paměti je svým způsobem objektivnější než posuzování jiných významných symptomů deprese jako jsou poruchy spánku či samotná závažnost depresivní poruchy. Kromě toho je kognitivní

deficit pravděpodobně jedním z klíčových faktorů, od kterého se odvíjí schopnost sociálního fungování nemocných a tím i doba návratu do zaměstnání.

U obou výše zmiňovaných neuropsychiatrických onemocnění, tedy schizofrenie a depresivní poruchy, je nezpochybnitelně a jednoznačně primárním léčebným přístupem léčba psychofarmaky (vyjma velmi lehké deprese, kde může postačovat kvalitně a odborně vedená psychoterapie). Z odborné literatury ale víme, že i nejmodernější psychofarmaka nebyla a nejsou při ovlivňování kognitivního deficitu vždy tak účinná, jak bychom potřebovali, a tak se hledali a stále hledají i jiné možnosti ovlivnění kognitivního deficitu u nemocných.

Stimulační metody mají v léčbě závažných psychických poruch dlouholetou tradici. Elektrokonvulzivní terapie je jedna z nejstarších, nejvíce účinná a užívá se v psychiatrické praxi dodnes. S rozvojem znalostí o neurobiologii psychických poruch a poznatkem, že duševní poruchy jsou spojeny s dysfunkcí neuronálních okruhů resp. neuronálních sítí, se obnovil zájem o využití stimulačních metod v psychiatrii. Dnes máme k dispozici řadu relativně bezpečných, sofistikovaných stimulačních metod. Jednou z nejvíce studovaných metod je repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS).

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) se ukázala být jednou z možností neuromodulace kognitivních funkcí. Počátky této metody se datují do 80. let minulého století, k nám se tento přístroj dostal na začátku 21. století a Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno byla jedním z prvních psychiatrických pracovišť, kde tento přístroj začal být využíván, nejprve samozřejmě k výzkumným účelům.

## 2 Schizofrenie a kognitivní funkce

Schizofrenie je velmi závažná psychická porucha. Průběh tohoto onemocnění bývá velmi často dlouhodobý, chronický, a velmi výrazně ovlivňuje běžný život nemocných. Významně a negativně zasahuje do jejich každodenního života, psychosociálního fungování, schopnosti pracovat a výrazně tím snižuje kvalitu života nemocných i jejich blízkých. Z hlediska ekonomického se jedná o vysoce zneschopňující onemocnění vedoucí velmi často k trvalé invalidizaci a také jeho léčba je finančně velmi nákladná.

Schizofrenie je psychické onemocnění charakterizované kromě psychotických a negativních příznaků významným narušením poznávacích, tedy kognitivních funkcí jako je psychomotorické tempo, pozornost, paměťové schopnosti a exekutivní funkce. Toto narušení kognitivních funkcí, kognitivní deficit, se ukazuje být základním, jaderným rysem schizofrenní poruchy. Z odborné literatury je známo, že jisté narušení kognitivních funkcí se často vyskytuje ještě před propuknutím onemocnění, lze ho identifikovat někdy dokonce již v dětství, tedy daleko dříve než dojde k rozvoji prvních psychotických příznaků. Jisté abnormality v kognitivních funkcích se vyskytují i u příbuzných prvního řádu nemocných se schizofrenií a ukazuje se také, že kognitivní deficit je nezávislý na psychotických příznacích schizofrenního onemocnění. Právě narozdíl od psychotických příznaků, které se vyskytují u nemocných typicky v rámci psychotických epizod, je kognitivní deficit považován za relativně trvalý a stabilní rys schizofrenního onemocnění. Současná psychiatrie považuje kognitivní deficit za hlavní rys schizofrenie spolu s negativními a pozitivními příznaky a se syndromem dezorganizace.

Podrobněji viz kapitola z knihy (Příloha 1), kde je předkládán souhrn poznatků z odborné literatury a zároveň vlastních zkušeností na téma Kognitivní deficit u schizofrenie.

**Prikrylova Kucerova H, Prikryl R, Rihova Z, Navratilova P, Ceskova E.** Cognitive Deficit in Schizophrenia. In: Kucerova H, Preiss M, eds. Cognitive Deficit in Mental and Neurological Disorders. New York: Nova Publishers; 2012: 53-88. Psychology Research Progress. ISBN 978-1-60741-957-0.

Autorský podíl: 75 %

## 2.1 Diagnostika kognitivních funkcí u schizofrenie

Americký národní ústav pro výzkum měření a léčení za účelem zlepšení kognice u schizofrenie (NIMH-MATRICES: Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) podnítl iniciativu zvanou MATRICES. Výsledkem činnosti iniciativy MATRICES byl vznik konzorcia MATRICES, které ve snaze sjednotit výzkumné snahy vytvořilo Standardní baterii pro vyšetření kognitivních funkcí u schizofrenie (MCBB: MATRICES Consensus Cognitive Battery).

V současnosti se jedná ve světě o konsenzuálně přijímanou baterii k hodnocení kognice u schizofrenie a jejích změn. Její administrace umožňuje zhodnocení sedmi pro schizofrenii klíčových kognitivních funkcí: mentální rychlost, pozornost/vigilance, pracovní paměť: neverbální i verbální, verbální učení, vizuální učení, myšlení a řešení problémů, sociální kognice a to v relativně krátké časové periodě<sup>1,2</sup>.

Klíčové kognitivní funkce byly expertní skupinou identifikovány na základě faktorově analytických studií. Požadavkem bylo vybrat ty funkce, které mezi sebou korelují jen minimálně. Na základě tohoto požadavku byly vybrány konkrétní testy reprezentující jednotlivé identifikované funkce. V tomto kroku kladla skupina důraz na následující kritéria<sup>3,4,5,6</sup>.

- vysoká test-retestová reliabilita testu (kterou například nesplňují testy s vysokým efektem zácviky);
- použitelnost testu k opakovaným měřením (což znamená u některých testů například požadavek na existenci alternativních či paralelních forem testu);
- existující vztah mezi výkonem v daném testu a úrovní psychosociálního fungování;
- dobrá tolerance testů ze strany pacientů a praktičnost z hlediska administrace a vyhodnocení;
- délka administrace je zpravidla 75 minut a neměla by přesáhnout 90 minut<sup>1,2</sup>.

V České republice jsme se konsenzuální baterií MATRICES krátce po jejím zveřejnění zabývali spolu s pražskými a královehradeckými kolegy<sup>7</sup>. Také v kapitole Kognitivní deficit u schizofrenie<sup>8</sup> v části o vyšetření kognitivních funkcí u schizofrenie jsme se pokusili doporučit pro vyšetření kognice vhodnou modifikovanou českou verzi baterie MATRICES. V české literatuře tak existuje určité povědomí o existenci této baterie<sup>9,10</sup>, ale dosud však u nás nebyla představena ve své originální verzi. Také na internetových stránkách konzorcia MATRICES je ČR uvedena jako jeden z mála vyspělých států světa, kde baterie oficiálně



nebyla přeložena (<http://www.matricsinc.org>). V roce 2015 vyvinuli snahu čeští kolegové zaplnit tuto mezeru a představili první českou originální, licencovanou verzi této v současnosti nejrozšířenější baterie neuropsychologických testů pro diagnostiku kognitivního deficitu u schizofrenie<sup>11</sup>.

## 2.2 Dynamika kognitivního deficitu u schizofrenie

Heterogenita názorů odborníků se projevuje, jak při deskripci profilu kognitivního deficitu u schizofrenie, tak i při hodnocení jeho průběhu, tedy dynamiky v čase. Už i starší práce potvrzují jeho přítomnost již při první epizodě onemocnění, jeho dynamika bývá hodnocena jako stabilní a přetrvávající v určité formě po celou dobu schizofrenního onemocnění<sup>12</sup>. Dle starších studií se při akutních exacerbacích schizofrenního onemocnění kognitivní narušení prohlubuje, avšak v klinicky bezpříznakovém období, tedy v remisi, nedochází většinou již k návratu kognitivních funkcí na premorbidní úroveň<sup>13</sup>. Co se týče novějších studií, při porovnávání nemocných s první epizodou schizofrenie a pacienty s několika relapsy schizofrenního onemocnění se ukazuje, že u obou skupin nemocných je přítomno narušení kognitivních funkcí v hlavních kognitivních doménách. Rozdíly se ukazují spíše v hloubce kognitivního deficitu, kdy u pacientů s první epizodou schizofrenie ukazují některé studie méně závažné narušení než u osob s opakovanými relapsy schizofrenní poruchy<sup>14</sup>. Jiné studie ukazují na totožné kognitivní narušení, jak u nemocných s první epizodou, tak u nemocných po několika prodělaných psychotických epizodách<sup>15</sup>. Studie Kopelowicze<sup>15</sup> ukazuje, že kognitivní výkon u nonremitérů na adekvátní léčbu je horší než u remitérů, a zároveň je výkon obou těchto skupin statisticky signifikantně nižší než u skupiny zdravých dobrovolníků.

Jiné názory na dynamiku kognitivní dysfunkce u schizofrenie přinášejí studie dlouhodobě sledující kognitivní výkon nemocných se schizofrenií (longitudinální studie). Matsuda<sup>16</sup> ve své studii udává, že během prvního roku od propuknutí psychotické epizody dochází k významnému zlepšení kognitivního výkonu a to zejména v oblasti exekutivních a mnestických funkcí. Tento názor je i ve shodě s článkem našeho výzkumného týmu (viz níže). Po pěti letech hodnotí Matsuda a jeho spolupracovníci kognitivní výkonnost nemocných jako významně zhoršenou<sup>16</sup>. Někteří autoři pracují s hypotézou, že kognitivní deficit se objevuje u nemocných již před propuknutím psychotické epizody a v průběhu let má tendenci se zmírňovat<sup>17</sup>. Jiní autoři vidí za zlepšováním kognitivních funkcí v longitudinálních studiích pouze efekt zácvičení při opakovaném testování nemocných

psychodiagnostickými metodami a mírné zlepšení v kognitivním výkonu hodnotí spíše v dimenzích stacionarity<sup>18</sup>.

Gold a spolupracovníci<sup>12</sup> porovnávali ve své výzkumné práci kognitivní výkonnost u pacientů s první epizodou schizofrenie v průběhu prvních pěti let a nenalezli významnější rozdíly. Spíše dávají kognitivní výkon do souvislosti s negativními příznaky schizofrenie a to ve smyslu přímé úměry. Pokud se zmírnila negativní symptomatologie, k tomu došlo v jejich studii po pěti letech, objevilo se také zlepšení v jistých parametrech kognitivních funkcí. Autoři tedy zdůrazňují, že přítomnost negativní symptomatologie je u schizofrenie často spojována s horší prognózou kognitivního fungování nemocných<sup>12</sup>.

Mírné zlepšování kognitivních funkcí u schizofrenie ukazuje již starší výzkumná práce Hoffa<sup>19</sup> a následně novější studie Albuse a jeho spolupracovníků<sup>20</sup>. Oba autoři ve svých výzkumech našli tendenci k mírnému zlepšování kognitivního deficitu u schizofrenních nemocných, i když nikdy nedošlo k úplnému návratu úrovně kognitivních funkcí na premorbidní úroveň<sup>19,20</sup>.

Tyto výsledky jsou ve shodě i s výsledky naší výzkumné studie, která ukázala, že kognitivní deficit u schizofrenie má v průběhu prvního roku po propuknutí schizofrenního onemocnění tendenci ke zlepšování a to s větší mírou u remitérů. Rozdíly v kognitivním výkonu mezi remitéry a neremitéry nejsou však v tomto časném období schizofrenie (první rok onemocnění) výrazné. Poslední odborné práce poukazují na to, že nejzávažnější narušení kognitivních funkcí nacházíme u nemocných při první epizodě schizofrenního onemocnění, pak se narušení kognitivních funkcí v průměru postupně zmírňuje a stabilizuje. Ovšem existují jedinci, kteří od počátku onemocnění mají nepříznivou prognózu, literatura uvádí cca 20 %, u kterých, pokud se jejich psychický stav v krátké době po prodělané první akutní epizodě schizofrenního onemocnění výrazněji nezlepší, pak dochází ke zhoršení a chronifikaci všech strukturálních změn a také k další progresi kognitivního deficitu<sup>21,22,23</sup>.

Přikryl R, **Kučerová H**, Navrátilová P, et al. Změny kognitivních funkcí v průběhu roku po propuknutí schizofrenie. *Ceska Slov Psychiatr.* 2007; 103 (1): 14-21.

Autorský podíl: 45 %

---

# Změny kognitivních funkcí v průběhu roku po propuknutí schizofrenie

---

**Příkryl R., Kučerová H., Navrátilová P., Kašpárek T., Češková E., Černík M., Pálenský V.**

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno,  
přednostka prof. MUDr. E. Češková, CSc.

---

## SOUHRN

Cílem práce bylo porovnat profil a časovou stabilitu jednotlivých parametrů kognitivních funkcí v průběhu jednoho roku od počátku schizofrenie v závislosti na průběhu onemocnění. Do studie bylo zařazeno 27 pacientů s první epizodou schizofrenie. Kritéria remise při hodnocení klinického stavu po roce od první epizody schizofrenie splnilo 22 pacientů (81 %), zbývajících 5 pacientů (19 %) tato kritéria nesplňovalo (tzv. „neremitéři“). Z našich výsledků vyplývá, že remitéři mají potenciál ke zlepšování kognitivního deficitu minimálně v průběhu jednoho roku po prodělání první epizody onemocnění, a to zejména v oblastech exekutivních a paměťových funkcí. U skupiny neremitérů nebylo naopak pozorováno zlepšování kognitivních funkcí v průběhu roku. Během první epizody schizofrenie se úroveň kognitivních funkcí nelišila mezi pozdějšími remitéry a neremitéry. Po roce od první epizody schizofrenie měli neremitéři delší auditivní reakční čas, jinak statisticky významné rozdíly mezi remitéry a neremitéry nebyly nalezeny. Lze shrnout, že kognitivní deficit v průběhu jednoho roku od první epizody schizofrenie má tendenci ke zmírňování, a to s větší mírou u remitérů. Rozdíly v kognitivním výkonu mezi remitéry a neremitéry nejsou však v časném období schizofrenie výrazné.

**Klíčová slova:** kognitivní deficit, první epizoda schizofrenie, průběh, remise.

## SUMMARY

**Příkryl R., Kučerová H., Navrátilová P., Kašpárek T., Češková E., Černík M., Pálenský V.:  
Changes in Cognitive Functions during One Year after Onset of Schizophrenia**

The goal of the study was to compare the profile and stability over time of individual parameters of cognitive functions during the period of one year from the onset of schizophrenia depending on the course of the illness. The study included 27 patients with the first episode of schizophrenia. The criteria for remission were met by 22 patients (81%) when their clinical status was assessed one year after the first episode of schizophrenia; the remaining 5 patients were evaluated as non-remitters (19%). Our results show that remitters have a potential for cognitive deficit improvement for at least one year after their first episode of the illness, especially as to executive and memory functions. On the other hand, the group of non-remitters was not found to improve in terms of cognitive function during the year. The level of cognitive functions during the first episode of schizophrenia did not differ between later remitters and non-remitters. One year after the first episode of schizophrenia non-remitters had worse auditory reaction times; no other significant differences between remitters and non-remitters were found. It may be summed up that cognitive deficit showed a trend to improvement for one year after the first episode of schizophrenia, the tendency being more prominent in remitters. The differences between cognitive performance between remitters and non-remitters are, however, not very prominent in the early stage of schizophrenia.

**Key words:** cognitive deficit, first episode of schizophrenia, course, remission.

*Čes. a slov. Psychiat., 103, 2007, No. 1, pp. 14–21.*

---

---

## 1. ÚVOD

Zkoumání kognitivních funkcí u pacientů trpících schizofrenií nabývá v posledních letech na důležitosti. Kognitivní deficit je považován za důležitý rozměr onemocnění, nezávislý na jiných aspektech schizofrenie. Stojí v pozadí ostatních příznaků schizofrenie, ovlivňuje úspěšnost léčby,

schopnost sociální adaptace a kvalitu života pacientů.

Kognitivní deficit je přítomen již při první epizodě schizofrenního onemocnění, později zůstává tento deficit poměrně stabilní a přetrvává po celou dobu nemoci [5]. Dle starších studií se prohlubuje při akutních exacerbacích choroby, v období klinické remise však již většinou nedojde k návratu kognitivních funkcí na premorbidní úroveň [17].



Přetrvávající charakter kognitivního poškození po odeznění klinických příznaků nemoci dokazuje studie Goldberga. Autoři sledovali skupinu nemocných se schizofrenií léčených klozapinem. Po 15 měsících u nich došlo k redukci symptomů schizofrenie, avšak ke zlepšení kognitivních funkcí nedošlo. Tento přetrvávající defekt v kognitivních funkcích byl podkladem neschopnosti nemocných přiměřeně se sociálně adaptovat, přestože klinické příznaky nemoci již odezněly [6].

Hyde ve své průřezové studii ukázal, že intelektové funkce během vývoje onemocnění u pacientů se schizofrenií markantně neklesají [9]. I longitudinální výzkum Heaton potvrdil stabilitu neuropsychologických funkcí u ambulantních pacientů se schizofrenií během časového období tří let. Skupina pacientů se schizofrenií vykazala ve srovnání s kontrolní skupinou zdravých dobrovolníků srovnatelnou test-retestovou reliabilitu a neuropsychologickou stabilitu během krátkého (v průměru 1,6 roku) tak i dlouhého (v průměru 5 let) období sledování [8]. Sweeney ve svém výzkumu prokázal, že u pacientů trpících schizofrenií můžeme vedle stability neuropsychologického deficitu v čase pozorovat během vývoje nemoci i zlepšení určitých neuropsychologických funkcí. Pro mnoho pacientů zlepšení přineslo testový výkon srovnatelný s normou [8].

Rundovo srovnání longitudinálních studií s minimálním trváním 1 rok, které mapovaly vývoj neurokognitivního narušení u pacientů se schizofrenií, pak jednoznačně ukázalo, že kognitivní deficit je relativně stabilní po dlouhé časové období a během průběhu schizofrenního onemocnění není přítomen úpadek kognitivních funkcí [16].

Kurtz naproti tomu ve svém srovnání longitudinálních studií, zabývajících se časovým vývojem neurokognitivního deficitu pacientů se schizofrenií, zjistil, že ve vývoji kognitivního deficitu můžeme sledovat dvě odlišné trajektorie a že stabilita kognitivního deficitu neplatí všeobecně. Jeden vývojový trend se ukázal u pacientů s lepším průběhem onemocnění (ambulantní či do komunity začlenění pacientů). U těchto pacientů úroveň kognitivních funkcí nevykázala pokles v časovém průběhu onemocnění. Případná míra nalezené deteriorace pak odpovídala úbytku kognitivních funkcí, jež je pozorován při normálním průběhu stárnutí. V některých parametrech (např. IQ) došlo dokonce ke zlepšení, a to i po časovém úseku pěti let. Nálezy byly srovnatelné pro skupiny pacientů s první epizodou onemocnění a chronické pacienty. Druhý, opačný vývojový trend, byl pak shledán ve výzkumech zaměřených na pacienty ve středním věku a na starší zejména institucionalizované pacienty. Zde ukazatele kognitivního výkonu vykazaly naopak jasnou deterioraci v průběhu sledovaného časového období. Nález těchto dvou odlišných směrů vývoje kognitivních funkcí by mohl podle autora naznačovat, že během různých

fází schizofrenního onemocnění se mohou manifestovat odlišné patofyziologických mechanismy [14].

Pokud byly porovnány výsledky studií zabývajících se vývojem kognitivního deficitu pouze u pacientů s první epizodou onemocnění (anebo u těch, u nichž onemocnění trvá krátkou dobu), byla nalezená zjištění více konzistentní a potvrdila stabilitu kognitivního deficitu v čase.

Hoff a spolupracovníci prokázali ve svém longitudinálním výzkumu u pacientů s první epizodou schizofrenie relativní stabilitu neuropsychologických funkcí po čtyř až pětileté periodě od počátku onemocnění [10]. Stejně sledování pak provedli po desetiletém časovém úseku [11]. Rovněž ani zde se neukázal rozdíl mezi pacienty a kontrolní skupinou v míře změny kognitivních funkcí během časového úseku. V žádném testu nedeteriorovali pacienti významněji než kontrolní skupina.

Stejně výsledky stability a dokonce zlepšení v čase pak prokázaly i ostatní výzkumy pacientů s první epizodou schizofrenie. Gold zjistil, že u skupiny mladých pacientů jejich kognitivní výkon nedeterioruje a může se dokonce zlepšit [5]. Nopoulos stejně tak prokázal, že kognitivní funkce zůstaly stabilní ve většině domén. Významné zlepšení bylo pozorováno u testů komplexní pozornosti a inhibice odpovědi [15]. Addington nalezl několik signifikantních zlepšení kognitivních funkcí během dvouleté periody, jež bylo srovnatelné se zlepšením kontrolní skupiny [1].

U prvních epizod schizofrenie můžeme na základě těchto zjištění očekávat v krátkodobém časovém vývoji stabilitu, popřípadě mírné zlepšení kognitivního výkonu.

Cílem naší studie bylo porovnat profil a časovou stabilitu jednotlivých parametrů kognitivních funkcí v průběhu jednoho roku od počátku schizofrenie u remitérů a neremitérů.

---

## 2. METODIKA

### 2.1 Charakteristika zkoumaného souboru

Studie byla navržena jako otevřená, naturalistická, prospektivní studie. Byli do ní zařazeni muži přijatí na Psychiatrickou kliniku Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno v letech 2002 – 2004 pro první epizodu schizofrenie. Diagnóza byla stanovena a následně potvrzena dvěma erudovanými psychiatry dle výzkumných kritérií Mezinárodní klasifikace nemocí 10. revize. Všichni zařazení pacienti podepsali informovaný souhlas. Vylučující kritéria studie byla následující: závislost na psychoaktivních látkách, organické poškození mozku, závažné somatické onemocnění, mentální retardace, epilepsie a jiná závažná neurologická onemocnění (dle anamnestických údajů) a nesouhlas s následným sledováním. Studie byla schválena místní



etickou komisí a splňuje podmínky Helsinské deklarace lidských práv.

## 2.2 Definování kritérií remise

Remise byla stanovena pomocí vybraných položek škály pozitivních a negativních příznaků schizofrenie (the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) [13]) hodnocené při kontrolním přešetření zdravotního stavu pacientů po roce od první epizody schizofrenie. Remise byla definována maximální hodnotou 3 (mírná závažnost) anebo nižší v následujících 8 položkách škály PANSS: P1 (bludy), P2 (dezorganizace), P3 (halucinace), N1 (oploštělá emotivita), N4 (pasivní/ apatické sociální stažení), N6 (ztráta spontaneity a konverzace), G5 (manýrismus), G9 (neobvyklý myšlenkový obsah) po dobu minimálně 6 měsíců [2].

## 2.3 Vyhodnocení profilu kognitivních funkcí

Kognitivní funkce byly vyšetřeny detailní baterií neuropsychologických testů, která byla vytvořena pro účely této studie se záměrem, aby pokryla všechny významné domény kognitivního deficitu. Během první epizody schizofrenie byli pacienti testováni co nejdříve s ohledem na jejich schopnost podstoupit vyšetření, nejdéle však v průběhu třetího týdne po přijetí. Kontrolní neuropsychologické vyšetření bylo provedeno během vyšetření po roce od první epizody schizofrenie. Námi použitá baterie neuropsychologických testů obsahovala následující neuropsychologické testy: Ravenovy progresivní matrice; Wechslerova škála paměti (WMS); Wisconsinský test třídění karet (WCST), Test slovní plynulosti (VFT); Test cesty – verze A i B (TMT); Stroopův Colour-Word Test (CWT); Test setrvalé pozornosti (CPT) a Test vizuálního a auditivního reakčního času.

## 2.4 Charakteristika léčby zkoumaného souboru

Při přijetí k hospitalizaci byla většina pacientů bez psychotropní medikace, tzv. „drug-naive“. Po vstupním vyšetření byli všichni pacienti léčeni monoterapií antipsychotikem s individuálním denním dávkováním podle klinického stavu pacienta a úsudku ošetřujícího lékaře. Risperidon byl doporučen jako lék první volby, ostatní kroky již byly plně v kompetenci ošetřujícího lékaře. Jako doprovodná medikace byly povoleny benzodiazepiny v doporučených terapeutických dávkách za účelem korekce psychomotorického neklidu, úzkosti a nespavosti. Po propuštění z hospitalizace byli pacienti nadále pravidelně sledováni v ambulantním režimu naší kliniky s doporučením ponechat nastavenou monoterapii antipsychotikem a jen v případě nutnosti měnit jeho denní dávku.

## 2.5 Statistická analýza

Statistická analýza vycházela z popisné statistiky a neparametrických statistických metod vzhle-

dem k nenormálnímu rozložení našich dat. Průběhové změny byly hodnoceny pomocí Wilcoxon Matched Pairs Test, pro vzájemné srovnání dvou nezávislých vzorků byl použit Mann-Whitney U Test, vzájemné souvislosti byly posouzeny pomocí Spearmanových korelací. Veškerá statistická analýza byla provedena pomocí programu Statistica software version 6.

## 3. VÝSLEDKY

### 3.1 Charakteristika souboru

Do studie bylo zařazeno 27 pacientů (mužů) o průměrném věku 24,63 let (SD=5,18) a průměrným trváním nemoci 0,86 (SD=1,02). U 23 pacientů byla diagnostikována paranoidní schizofrenie (F 20.0) a u 4 pacientů hebefrenní schizofrenie (F 20.3). Léčba první epizody schizofrenie byla zahájena u 18 pacientů risperidonom, u 5 olanzapinem, u 3 quetiapinem a 1 pacient byl léčen amisulpridem. Při propuštění z hospitalizace pro první epizodu schizofrenie bylo 16 pacientů léčeno risperidonom, 4 olanzapinem, 3 quetiapinem, 3 klopazinem a 1 pacient byl léčen amisulpridem. Při kontrolním vyšetření po roce od první epizody bylo 15 pacientů léčeno risperidonom, 4 olanzapinem, 4 klopazinem, 2 quetiapinem, 1 pacient amisulpridem a 1 pacient byl bez antipsychotické medikace. V době provedení prvního neuropsychologického vyšetření byla průměrná dávka antipsychotik v chlorpromazinových ekvivalentech 242,65 mg denně (SD=135,84). Při druhém kontrolním neuropsychologickém vyšetření po roce od první epizody schizofrenie byla průměrná denní dávka antipsychotik v chlorpromazinových ekvivalentech 156,93 mg denně (SD=87,34). Během roku po první epizodě schizofrenie došlo ke statisticky významnému poklesu denní dávky antipsychotik ( $p=0,001$ ; Wilcoxon Matched Pairs Test).

### 3.2 Charakteristika klinického stavu

Kritéria remise při hodnocení klinického stavu po roce od první epizody schizofrenie splnilo 22 pacientů (81 %), zbývajících 5 pacientů bylo hodnoceno jako neremitéři (19 %).

Průměrné skóry škály PANSS při kontrolním vyšetření po roce od první epizody schizofrenie u remitérů a neremitérů jsou zobrazeny v tabulce 1.

Při kontrolním vyšetření po roce od první epizody měli neremitéři statisticky významně vyšší celkové skóre PANSS ( $p=0,01$ ), subskóre PANSS hodnotící pozitivní příznaky ( $p=0,01$ ), negativní příznaky ( $p=0,03$ ) a všeobecné příznaky ( $p=0,03$ ).

### 3.3 Charakteristika kognitivního profilu

#### 3.3.1 Celý soubor

Průměrné IQ celého vyšetřovaného souboru bylo 105,54 (SD=14,92).

**Tab. 1.** Průměrné skóry škály PANSS při kontrolním vyšetření po roce u remitérů a neremitérů.

PANSS	Remitéri (N=22)		Neremitéri (N=5)		Statistické srovnání	
	Průměr	S.D.	Průměr	S.D.	Z	p
subskóre pozitivních příznaků	7,58	0,96	13,60	5,41	2,17	0,01
subskóre negativních příznaků	10,41	3,80	18,85	8,87	2,31	0,03
subskóre všeobecných příznaků	21,33	5,88	32,06	11,36	2,46	0,03
<b>Celkové skóre</b>	<b>39,22</b>	<b>9,48</b>	<b>64,47</b>	<b>21,29</b>	<b>2,61</b>	<b>0,01</b>

\* Mann Whitney U Test: srovnání skóre škály PANSS mezi remitéry a neremitéry

**Tab. 2.** Průměrné skóry jednotlivých neuropsychologických testů při vstupním a kontrolním vyšetření u celého souboru.

Neuropsychologický test	Vstupní vyšetření		Kontrolní vyšetření		Statistické srovnání	
	Průměr	S.D.	Průměr	S.D.	Z	p
Počet zkompletovaných kategorií WCST	4,11	2,18	5,32	1,58	2,83	0,01
Procento perseverativních odpovědí WCST	85,02	29,64	109,56	30,45	3,26	0,01
Procento perseverativních chyb WCST	88,63	26,22	108,57	29,65	3,03	0,01
Procento konceptuálních odpovědí WCST	89,67	20,92	102,64	20,16	3,01	0,01
Vizuální reakční čas	36,35	9,66	33,11	8,29	1,73	0,08
Auditivní reakční čas	26,64	8,11	25,40	8,72	0,44	0,66
TMT-A	4,38	1,41	6,45	7,47	2,09	0,04
TMT-B	6,11	1,54	8,40	13,20	0,08	0,96
CPT	445,16	128,65	434,49	99,79	0,39	0,69
CWT	687,56	103,76	623,11	96,88	2,03	0,04
WMS: bezprostřední sluchový index	81,22	10,10	85,42	6,30	1,75	0,08
WMS: bezprostřední zrakový index	79,82	10,15	85,93	7,53	2,50	0,01
WMS: index bezprostřední paměti	79,69	10,67	87,76	5,72	3,11	0,01
WMS: oddálený sluchový index	80,81	11,03	86,10	8,32	2,02	0,05
WMS: oddálený zrakový index	78,40	10,38	87,77	8,19	3,66	0,01
WMS: index oddáleného sluchového znovuzpůsobení	82,67	7,17	89,23	7,28	2,83	0,01
WMS: index všeobecné paměti	79,66	9,75	88,45	6,93	3,71	0,01
WMS: index Pracovní paměti	84,08	10,33	89,33	6,98	2,59	0,01
VFT	33,77	25,82	40,60	26,48	1,34	0,18

\* Wilcoxon Matched Pairs Test: porovnání průměrných skóre neuropsychologických testů mezi vstupním a kontrolním vyšetřením  
 WCST: Wisconsinský test třídění karet; TMT-A; TMT-B: Test cesty – verze A i B; CPT: Test setrvalé pozornosti; CWT: Stroopův Colour-Word Test; WMS: Wechslerova škála paměti

Průměrné skóry jednotlivých neuropsychologických testů při vstupním a kontrolním vyšetření jsou zobrazeny v tabulce 2.

Nebyla nalezena statisticky významná korelace mezi kognitivním výkonem v jednotlivých neuropsychologických testech a denní dávkou antipsychotik podávané v době neuropsychologického vyšetření.

V průběhu roku od první epizody schizofrenie došlo u celého souboru ke statisticky významnému zlepšení v počtu zkompletovaných kategorií ( $p=0,01$ ), procentu perseverativních odpovědí ( $p=0,01$ ), procentu perseverativních chyb ( $p=0,01$ ) a procentu konceptuálních odpovědí ( $p=0,01$ ) ve WCST. Ve vizuálním i auditivním reakčním čase nedošlo ke statisticky významné změně. V části A TMT došlo ke statisticky významnému zlepšení výkonu ( $p=0,04$ ), zatímco v části B téhož testu sta-

tisticky významná změna nebyla prokázána. V CPT nedošlo ke statisticky významné změně, ve Stroopově testu (CWT) došlo ke statisticky významnému zlepšení ( $p=0,04$ ). Pokud se týká paměťových funkcí, v indexu bezprostřední sluchové paměti nedošlo k podstatné změně, v ostatních indexech WMS bylo již nalezeno statisticky významné zlepšení: bezprostřední zrakový index ( $p=0,01$ ), index bezprostřední paměti ( $p=0,01$ ), oddálený sluchový index ( $p=0,05$ ), oddálený zrakový index ( $p=0,01$ ), oddálený sluchový znovuzpůsobení ( $p=0,01$ ), index všeobecné paměti ( $p=0,01$ ) a index pracovní paměti ( $p=0,01$ ). Změna v testu VFT nedosáhla statisticky významné úrovně.

### 3.3.2 Skupina remitérů

Průměrné IQ u skupiny remitérů bylo 104,24 ( $SD=15,56$ ).



**Tab. 3.** Průměrné skóry jednotlivých neuropsychologických testů při vstupním a kontrolním vyšetření u skupiny remitérů.

Neuropsychologický test	Vstupní vyšetření		Kontrolní vyšetření		Statistické srovnání	
	Průměr	S.D.	Průměr	S.D.	Z	p
Počet zkompletovaných kategorií WCST	3,85	2,25	5,11	1,73	2,71	0,01
Procento perseverativních odpovědí WCST	84,88	26,70	105,06	31,36	2,93	0,01
Procento perseverativních chyb WCST	54,50	25,78	104,17	30,65	2,74	0,01
Procento konceptuálních odpovědí WCST	87,01	20,72	100,35	21,65	2,85	0,01
Vizuální reakční čas	35,99	9,64	33,89	8,91	1,24	0,22
Auditivní reakční čas	26,46	8,07	26,44	9,40	0,17	0,86
TMT-A	4,42	1,44	6,84	8,25	1,89	0,06
TMT-B	6,07	1,45	8,82	14,64	0,13	0,90
CPT	436,98	116,77	424,86	102,68	0,37	0,72
CWT	684,83	109,77	612,90	102,23	1,88	0,06
WMS: bezprostřední sluchový index	81,78	9,89	86,22	6,15	1,82	0,07
WMS: bezprostřední zrakový index	79,91	9,90	85,35	8,09	2,08	0,04
WMS: index bezprostřední paměti	80,00	9,85	87,93	5,82	2,92	0,01
WMS: oddálený sluchový index	81,74	10,22	86,31	8,51	1,67	0,10
WMS: oddálený zrakový index	77,96	10,36	87,11	8,69	3,25	0,01
WMS: index oddáleného sluchového znovuzpoznání	82,76	7,54	89,19	7,92	2,35	0,02
WMS: index všeobecné paměti	79,61	8,82	88,94	7,11	3,42	0,01
WMS: index pracovní paměti	84,11	10,99	88,36	6,54	1,88	0,06
VFT	32,05	20,56	40,92	27,59	1,39	0,16

\* Wilcoxon Matched Pairs Test: porovnání průměrných skóre neuropsychologických testů mezi vstupním a kontrolním vyšetřením  
 WCST: Wisconsinský test třídění karet; TMT-A; TMT-B: Test cesty – verze A i B; CPT: Test setrvalé pozornosti; CWT: Stroopův Colour-Word Test; WMS: Wechslerova škála paměti

Průměrné skóry jednotlivých neuropsychologických testů při vstupním a kontrolním vyšetření jsou zobrazeny v tabulce 3.

Nebyla nalezena statisticky významná korelace mezi kognitivním výkonem v jednotlivých neuropsychologických testech a denní dávkou antipsychotik podávané v době neuropsychologického vyšetření.

V průběhu roku od první epizody schizofrenie u skupiny remitérů došlo ke statisticky významnému zlepšení v počtu zkompletovaných kategorií ( $p=0,01$ ), procentu perseverativních odpovědí ( $p=0,01$ ), procentu perseverativních chyb ( $p=0,01$ ) a procentu konceptuálních odpovědí ( $p=0,01$ ) ve WCST. Ve vizuálním i auditivním reakčním čase nedošlo ke statisticky významné změně. V části A TMT byl nalezen silný trend ke zlepšení výkonu ( $p=0,06$ ), zatímco v části B téhož testu statisticky významná změna nebyla nalezena. V CPT nedošlo ke statisticky významné změně, zatímco ve Stroopově testu byl nalezen silný trend ke zlepšení výkonu ( $p=0,06$ ). Pokud se týká paměťových funkcí, v indexech bezprostřední sluchové i pracovní paměti byly naznačeny trendy ke zlepšení, které však nedosáhly statisticky významné úrovně ( $p=0,07$ ; respektive  $p=0,06$ ). V ostatních indexech WMS bylo již nalezeno statisticky významné zlep-

šení: bezprostřední zrakový index ( $p=0,04$ ), index bezprostřední paměti ( $p=0,01$ ), oddálený zrakový index ( $p=0,01$ ), oddálený sluchový znovuzpoznání ( $p=0,02$ ), index všeobecné paměti ( $p=0,01$ ). V oddáleném sluchovém indexu nedošlo ke statisticky významné změně. Změna v testu VFT nedosáhla statisticky významné úrovně.

### 3.3.3 Skupina neremitérů

Průměrné IQ u skupiny neremitérů bylo 111,00 ( $SD=11,31$ ).

Průměrné skóry jednotlivých neuropsychologických testů při vstupním a kontrolním vyšetření jsou zobrazeny v tabulce 4.

Při vstupním vyšetření byla nalezena statisticky významná korelace mezi procentem perseverativních odpovědí ve WCST ( $r=-0,9$ ;  $p=0,05$ ; Spearmanova korelace) a denní dávkou antipsychotik podávané v době neuropsychologického vyšetření, ta však po Bonferroniho korekci ztratila na statistické významnosti. U jiných neuropsychologických testů, ať již při vstupním nebo kontrolním vyšetření, nebyla nalezena statisticky významná korelace mezi kognitivním výkonem a denní dávkou antipsychotik podávané v době neuropsychologického vyšetření.

V průběhu roku od první epizody schizofrenie

**Tab. 4.** Průměrné skóry jednotlivých neuropsychologických testů při vstupním a kontrolním vyšetření u skupiny neremitérů.

Neuropsychologický test	Vstupní vyšetření		Kontrolní vyšetření		Statistické srovnání	
	Průměr	S.D.	Průměr	S.D.	Z	p
Počet zkompletovaných kategorií WCST	5,43	1,34	5,87	0,45	0,86	0,34
Procento perseverativních odpovědí WCST	86,04	44,32	127,61	18,52	1,75	0,08
Procento perseverativních chyb WCST	106,22	22,29	127,87	14,39	1,21	0,23
Procento konceptuálních odpovědí WCST	101,01	19,78	113,00	3,94	0,41	0,69
Vizuální reakční čas	38,00	10,70	29,64	3,44	1,21	0,23
Auditivní reakční čas	27,26	9,23	21,22	1,64	1,08	0,28
TMT-A	3,81	1,30	4,60	0,89	0,91	0,36
TMT-B	6,44	1,82	6,67	1,52	0,54	0,59
CPT	481,55	184,42	476,25	81,61	0,14	0,89
CWT	699,82	80,58	667,61	55,67	0,94	0,35
WMS: bezprostřední sluchový index	78,61	11,70	82,05	6,44	0,54	0,59
WMS: bezprostřední zrakový index	78,87	12,40	88,66	3,72	1,48	0,14
WMS: index bezprostřední paměti	78,03	15,03	86,60	5,73	0,94	0,35
WMS: oddálený sluchový index	77,25	14,94	85,41	8,33	1,21	0,23
WMS: oddálený zrakový index	80,47	11,42	90,26	5,45	1,75	0,08
WMS: index oddáleného sluchového znovuzpoznání	82,40	6,03	89,61	3,85	1,86	0,07
WMS: index všeobecné paměti	79,22	14,48	86,60	6,43	1,21	0,23
WMS: index pracovní paměti	83,45	7,60	93,65	7,99	2,02	0,04
VFT	41,03	45,06	39,22	23,68	0,14	0,89

\* *Wilcoxon Matched Pairs Test: porovnání průměrných skóre neuropsychologických testů mezi vstupním a kontrolním vyšetřením*  
 WCST: *Wisconsinský test třídění karet*; TMT-A; TMT-B: *Test cesty – verze A i B*; CPT: *Test setrvalé pozornosti*; CWT: *Stroopův Colour-Word Test*; WMS: *Wechslerova škála paměti*

u skupiny neremitérů nedošlo ke statisticky významné změně v žádné dimenzi WCST. Statisticky významné změny nebyly pozorovány ani ve vizuálním či auditivním reakčním čase, obou částech TMT, CPT, VFT či Stroopově testu. Pokud se týká paměťových funkcí, tak v indexu pracovní paměti nastalo statisticky významné zlepšení ( $p=0,04$ ). I když nebylo dosaženo statistické významnosti, tak v oddáleném zrakovém indexu ( $p=0,08$ ) i indexu oddáleného sluchového znovuzpoznání ( $p=0,07$ ) byly nalezeny trendy ukazující na zlepšování kognitivního výkonu v čase. Ve zbývajících paměťových indexech statisticky významné změny nebyly nalezeny.

### 3.4 Srovnání kognitivních funkcí mezi remitéry a neremitéry

Při vstupním neuropsychologickém vyšetření během první epizody schizofrenie srovnání kognitivních výkonů mezi remitéry a neremitéry nevedlo k nalezení žádných statisticky významných rozdílů mezi sledovanými kognitivními parametry, s výjimkou trendu k lepšímu výkonu v procentu perseverativních chyb u pozdějších neremitérů oproti remitérům ( $p=0,08$ ;  $Z=1,78$ ; Mann-Whitney U Test).

Při kontrolním neuropsychologickém vyšetření po roce od první epizody schizofrenie byl při srovnání kognitivních výkonů mezi remitéry a neremitéry nalezen statisticky významně nižší výkon v auditivním reakčním čase u neremitérů oproti remitérům ( $p=0,05$ ;  $Z=2,00$ ; Mann-Whitney U Test). V ostatních sledovaných parametrech kognitivních funkcí nebyly shledány žádné statisticky významné rozdíly mezi remitéry a neremitéry.

## 4. DISKUSE

Z našich výsledků vyplývá, že pacienti trpící první epizodou schizofrenie mají potenciál ke zlepšování kognitivního deficitu minimálně v průběhu jednoho roku po prodělání první epizody onemocnění, a to bez ohledu na případnou reaktivitu na léčbu. Toto zjištění je v souladu se závěry studií, které se zabývaly průběhem kognitivního deficitu u pacientů s první epizodou schizofrenie a ukazují, že kognitivní deficit je stabilní s tendencí ke zlepšení i po krátkém časovém období [1, 5, 10, 11, 15].

Zlepšování v kognitivním výkonu bylo nejvýraznější v oblastech exekutivních a paměťových funkcí



cí, zatímco například pozornost zůstávala nezměněna. Lze předpokládat, že zlepšování kognice pravděpodobně souvisí s dalším postupným ústupem symptomů schizofrenie, zejména pak její negativní dimenzí. Ke stejnému závěru dospěl i Gold [5], který vyšetřoval pacienty s první epizodou schizofrenie v začátku onemocnění a po pěti letech trvání choroby. Nalezl zlepšení zejména v oblasti exekutivních funkcí a rovněž prokázal vztah mezi mírou negativních příznaků a úrovní kognitivních funkcí. Zlepšení verbální kognice bylo spojeno se zmírněním intenzity negativních příznaků. Gold se na základě svých výsledků domnívá, že u skupiny mladých pacientů se zavedenou antipsychotickou léčbou časné na začátku jejich onemocnění, kognitivní výkon nedeterioruje a může se dokonce zlepšit.

U skupiny remitérů se kognitivní deficit změnil v průběhu roku po první epizodě schizofrenie prakticky stejně jako u celého vyšetřovaného souboru. Vysvětlení je ovšem možné spatřovat ve skutečnosti, že remitéři tvořili 81 % celého zkoumaného souboru a mohlo tedy dojít ke zkreslení dat mezi remitéry a celou vyšetřovanou skupinou. Došlo také ke změně zejména v oblastech paměťových a exekutivních funkcí s jasným trendem k jejich zlepšení. Důvody lze spatřovat ve stejných skutečnostech jako u celého souboru se zdůrazněním souvislosti mezi dalším ústupem psychopatologie a zlepšováním kognitivních funkcí.

U skupiny neremitérů nebylo naopak pozorováno zlepšování kognitivních funkcí v průběhu roku jako u remitérů. Exekutivní funkce se nijak nezměnily, v paměťových funkcích byl naznačen pouze trend ke zlepšení, statisticky významného zlepšení však dosáhla jen pracovní paměť. Dosažené výsledky tedy poměrně jasně ukazují na úzkou souvislost mezi dynamikou kognitivního deficitu u schizofrenie a reaktivitou na léčbu. Ke stejnému závěru se kloní i některé dříve publikované studie [5, 15]. Nopoulos a kolegové zjistili, že kognitivní funkce zůstávají v průběhu času stabilní, a to ve většině testovaných domén. Významné zlepšení bylo potom pozorováno u testů komplexní pozornosti a inhibice odpovědi. Míra zlepšení kognitivního výkonu korelovala se změnami klinických příznaků, ale ne s velikostí denní dávky antipsychotika. Stabilní kognitivní deficity se tedy zdají být nezávislé na míře klinických příznaků a mohou být proto hodnoceny jako „trait“ faktor onemocnění. Avšak malá podskupina kognitivních funkcí, jako jsou např. komplexní pozornost či inhibice pozornosti, fluktuují v čase, částečně souvisí s klinickými příznaky a mohou být proto považovány spíše za „state“ faktor onemocnění [15].

Pokud dosáhneme remise, dochází také ke zmírnění kognitivního deficitu, a to zejména v oblasti exekutivních a paměťových funkcí. Naopak u paci-

entů trpících reziduální schizofrenií se závažnost kognitivního deficitu nemění a zůstává poměrně stacionární. U této podskupiny pacientů nedošlo sice během jednoho roku trvání schizofrenie k výraznější deterioraci kognitivních funkcí, tu lze ale pravděpodobně očekávat v dalším průběhu onemocnění. Kognitivní funkce u schizofrenie tedy poměrně spolehlivě kopírují úroveň kompenzace onemocnění.

Je zajímavé, že úroveň kognitivního deficitu v počátku schizofrenie pravděpodobně nepredikuje další vývoj onemocnění. Pro toto tvrzení svědčí skutečnost, že během první epizody schizofrenie se úroveň kognitivních funkcí nelišila mezi pozdějšími remitéry a neremitéry. Z toho lze dovodit, že kognitivní deficit v začátku onemocnění tedy není tím rozhodujícím faktorem určující pozdější vývoj choroby. Proti tomuto zjištění však stojí závěry prací, které naopak potvrdily možnost predikce budoucího vývoje onemocnění z profilu kognitivních funkcí [3, 7, 12, 19].

Po roce od první epizody schizofrenie měli neremitéři delší auditivní reakční čas, jinak statisticky významné rozdíly mezi remitéry a neremitéry nebyly nalezeny. Ty sice nebyly prokázány, ale odlišná dynamika kognitivního deficitu v průběhu roku po propuknutí schizofrenie ukázala na rozdílný charakter kognitivního deficitu u remitérů a neremitérů. Skutečnost, že se rozdílný průběh kognitivního deficitu neprojevil výrazněji po roce mezi remitéry a neremitéry, lze spatřovat ve skutečnosti, že časový interval jednoho roku po první epizodě schizofrenie je pravděpodobně příliš krátký na to, aby se kognitivní rozdíly mohly výrazněji projevit. Pokud by platily naznačené trendy, potom by se dané rozdíly pravděpodobně ukázaly významnější až v delším časovém horizontu od počátku schizofrenie. Dalším hypotetickým vysvětlením může být také nízký počet neremitérů v naší studii, což mohlo zkreslit sílu statistické analýzy. Delší časový úsek od první epizody schizofrenie by i díky pravděpodobně stoupajícímu počtu neremitérů ukázal na horší profil kognitivních funkcí u neremitérů oproti remitérům. Také faktor různorodé antipsychotické medikace se mohl projevit na konečných výsledcích.

Závěrem lze říci, že kognitivní deficit v průběhu jednoho roku od první epizody schizofrenie má tendenci ke zlepšování, a to s větší mírou u remitérů. Rozdíly v kognitivním výkonu mezi remitéry a neremitéry nejsou však v časném období schizofrenie výrazné.

*Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NR 7990-3/2004 a výzkumným záměrem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR MSM0021622404.*

## LITERATURA

1. **Addington, J., Saeedi, H., Addington, D.:** The course of cognitive functioning in first episode psychosis: Changes over time and impact on outcome. *Schizophrenia Research*, 78, 2005, pp. 35-43.
2. **Andreasen, N. C., Carpenter, W. T. Jr., Kane, J. M., Lasser, R. A., Marder, S. R., Weinberger, D. R.:** Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*, 162, 2005, pp. 441-449.
3. **Carlsson, R., Nyman, H., Ganse, G., Cillberg, J.:** Neuropsychological functions predict 1- and 3-year outcome in first-episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 113, 2006, pp. 102-111.
4. **Češková, E., Špaček, J., Šindelářová, M.:** Kognitivní dysfunkce a efekt léčby u schizofrenní poruchy. *Československá psychologie*, 43, 1999, pp. 527-535.
5. **Gold, S., Arndt, S., Nopoulos, P., O'Leary, D.S., Andreasen, N.:** Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1999, pp. 1342-1348.
6. **Goldberg, T. E., Gold, J. M., Greenberg, J., Griffin, S., Schultz, S. C., Pickar, D. et al.:** Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1993, pp. 1355-1362.
7. **Goldstein, R. Z., Giovannetti, T., Schullery, M., Zufante, P.A., Lieberman, J. A., Robinson, D. G., Barr, W. B., Bilder, R. M.:** Neurocognitive correlates of response to treatment in formal thought disorder in patients with first-episode schizophrenia. *Neuropsychiatry Neuropsychology Behavioral Neurology*, 15, 2002, pp. 88-98.
8. **Heaton, R. K., Gladsjo, J. A., Palmer, B. W., Kuck, J., Marcotte, T. D., Jeste, D. V.:** Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58, 2001, pp. 24-32.
9. **Hyde, T. M., Nawroz, S., Goldberg, T. E., Bigelow, L. B., Strong, D., Ostrem, J. L., Weinberger, D. R., Kleinman, J. E.:** Is there cognitive decline in schizophrenia? A cross-sectional study. *British Journal of Psychiatry*, 164, 1994, pp. 494-500.
10. **Hoff, A.L., Sakuma, M., Weineke, M., Horon, R., Kushner, M., DeLisi, L. E.:** Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1999, pp. 1336-1341.
11. **Hoff, A. L., Svetina, C., Shields, G., Stewart, J., DeLisi, L. E.:** Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 78, 2005, pp. 27-34.
12. **Chen, E. Y., Hui, C. L., Dinn, E. L., Miao, M. Y., Yeung, W. S., Wong, C. K., Chang, W. F., Tang, W. N.:** A prospective 3-year longitudinal study of cognitive predictors of relapse in first-episode schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 77, 2005, pp. 99-104.
13. **Kay, S. R., Fiszbein, A., Opler, L. A.:** The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.*, 13, 1987, pp. 261-276.
14. **Kurtz, M. M.:** Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophrenia Research*, 74, 2005, pp. 15-26.
15. **Nopoulos, P., Fläschman, L., Flaum, L., Arndt, S., Andreasen, N.:** Stability of cognitive functioning early in the course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 14, 1994, pp. 29-37.
16. **Rund, B. R.:** A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 1998, pp. 425-435.
17. **Sharma, T., Harvey, P. (Eds.):** Cognition in Schizophrenia. New York, Oxford University Press, 2000.
18. **Sweeney, J. A., Hess, G. L., Keilp, J. G., Long, M.:** Evaluation of the stability of neuropsychological functioning after acute episodes of schizophrenia: one-year followup study. *Psychiatry Research*, 38, 1991, pp. 63-76.
19. **Verdoux, H., Liraud, F., Assens, F., Abalan, F., van Os, J.:** Social and clinical consequences of cognitive deficits in early psychosis: a two-year follow-up study of first-admitted patients. *Schizophrenia Research*, 56, 2002, pp. 149-159.

Dodáno redakci: 26. 9. 2006

Po skončení recenzního řízení: 1. 11. 2006

MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D.  
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: rprikryl@fnbrno.cz



## SYNDROM NEKLIDNÝCH NOHOU

Karel Šonka

Syndrom neklidných nohou je neurologické onemocnění spojené s periodickými pohyby dolních končetin při usínání, popř. při přechodu do tepla. Při této poruše jsou nepříjemné pocity zaháněny rytmickými stereotypními pohyby nohou, dochází proto k častému probouzení a ke snížené kvalitě spánku.

Maxdorf 2006, 90 str., edice Farmakoterapie pro praxi / Sv. 13  
ISBN: 80-7345-090-9, Cena: 195 Kč, formát: 110 x 190 mm, brož.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz



### 2.3 Kognitivní deficit a kortizolémie

Jak bylo zmíněno v předchozí kapitole, pacienti se schizofrenií vykazují deficit kognitivních funkcí. I když je postižena řada domén kognice, opakovaným nálezem je zejména narušení krátkodobé slovní a vizuoprostorové paměti<sup>24</sup>. Za jeden z možných neuronálních korelátů tohoto deficitu je považována redukce objemu hipokampu. Jelikož se projevuje již u neléčených pacientů s první epizodou schizofrenie, nemůže být považována za pouhý efekt medikace antipsychotiky<sup>25</sup>. Hipokampus kromě své role tvorby paměťových stop se také podílí na regulaci osy hypotalamus – hypofýza – kora nadledvinek (HPA osa). Stimulace glukokortikoidních receptorů v hipokampu vede k inhibici aktivity HPA osy. Z animálních studií vyplývá, že dlouhodobý stres a zvýšená koncentrace kortikoidů způsobuje dysfunkci hipokampu a následně dysregulaci HPA osy prostřednictvím narušení negativní zpětnovazebné regulace<sup>26</sup>.

V souladu s těmito nálezy zobrazovací metody ukazují na negativní korelaci mezi hladinou kortizolu a objemem hipokampu. Rovněž výkon v deklarativní paměti, jejímž neuronálním korelátem je právě hipokampus, vykazuje negativní korelaci s kortizolémií. Přesný charakter poruchy paměti při zvýšené hladině kortizolu není jasný. Předpokládá se, že negativní vliv stresu a zvýšené koncentrace kortizolémie na paměťové funkce může být zprostředkován těmito mechanismy: 1) přímým narušením pracovní paměti a krátkodobé výbavnosti, 2) narušením hipokampální integrity při dlouhodobé hyperkortizolémií<sup>27</sup>.

Překvapivě málo studií se dosud zabývalo vztahem mezi kortizolémií a deficitem paměťových funkcí u pacientů se schizofrenií. Byla prokázána negativní korelace mezi postdexamethazonovou kortizolémií a deficitem v auditivně slovním učení u neléčených pacientů se schizofrenií. V placebem kontrolované studii byl nalezen negativní vliv podaného dexamethazonu na výkon ve slovní paměti. Nebyl však nalezen vztah mezi postdexamethazonovou kortizolémií a výbavností<sup>28,29,30,31,32</sup>.

Nedostatek konzistentních výzkumných nálezů v této oblasti nás vedl k provedení studie, která by na populaci pacientů s první epizodou schizofrenie zkoumala souvislosti mezi kortizolémií a výkonem v jednotlivých doménách kognitivních funkcí. Kognitivní funkce byly hodnoceny komplexní baterií neuropsychologických testů, hodnocena také byla schizofrenní psychopatologie pomocí adekvátní psychiatrické škály. Výsledkem tohoto výzkumu bylo zjištění, že bazální kortizolémie, tedy vyšší hodnoty kortizolu v odpoledních hodinách korelují s narušenými paměťovými funkcemi, zejména pracovní pamětí, oddálenou

paměti a schopností vybavení z paměti. Tedy jednoduché laboratorní vyšetření, které je rutinně prováděno (stanovení bazální kortizolémie) má jistou prediktivní hodnotu a může sloužit jako nástroj k identifikaci vhodných kandidátů pro časnou a specifickou prokognitivní intervenci. (pozn. V naší výzkumné práci se ukázalo, že kortizolémie bazální, tedy kortizolémie před aplikací dexamethazonu je signifikantní a dostačující pro následnou predikci.).

Havelka D, **Prikrylova Kucerova H**, Prikryl R, Ceskova E. Cognitive impairment and cortisol levels in first-episode schizophrenia patients. *Stress*. 2016; 19(4): 383-389. IF= 2,383

Autorský podíl: 40 %

ORIGINAL RESEARCH REPORT

## Cognitive impairment and cortisol levels in first-episode schizophrenia patients

David Havelka<sup>a,b</sup>, Hana Prikrylova-Kucerova<sup>c,d</sup>, Radovan Prikryl<sup>d,e</sup> and Eva Ceskova<sup>e,f,g</sup>

<sup>a</sup>Department of Psychology, Faculty of Arts, Masaryk University, Brno, Czech Republic; <sup>b</sup>Psychiatric Hospital Sternberk, Sternberk, Czech Republic; <sup>c</sup>Department of Psychology and Psychosomatics, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic; <sup>d</sup>Department of Psychiatry, Medical Faculty of Masaryk University and Faculty Hospital Brno, Brno, Czech Republic; <sup>e</sup>Central European Institute of Technology (CEITEC), Masaryk University, Brno, Czech Republic; <sup>f</sup>Department of Clinical Studies, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic; <sup>g</sup>Department of Psychiatry, Faculty Hospital Ostrava, Ostrava, Czech Republic

### ABSTRACT

Many modalities of cognition are affected in schizophrenia. The most common findings include dysfunctions of episodic and working memory and of executive functions. Although an inverse correlation between cortisol level and memory function has been proven, few studies have focused on the relationship between cortisol level and cognitive impairment in patients with schizophrenia. In an open, naturalistic, prospective study, consecutively hospitalized males diagnosed with first-episode schizophrenia, hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity (afternoon cortisol levels, post-dexamethasone cortisol levels) was evaluated before and at the end of acute treatment. Psychopathology was assessed using the positive and negative syndrome scale (PANSS). Cognitive functions (memory, attention, psychomotor, verbal fluency, and executive functions) were tested after symptom alleviation using a neurocognitive test battery. In the total sample ( $n = 23$ ), significant decreases in total PANSS score (including all subscales), afternoon cortisol levels, and post-dexamethasone cortisol levels occurred during the course of treatment. It was found that higher afternoon cortisol levels at the beginning of treatment were significantly related to impaired performance in memory functions. Afternoon cortisol levels were not significantly associated with other measured cognitive functions. No correlation was discovered between cognitive functions and post-dexamethasone cortisol levels. The determination of afternoon cortisol levels may serve to detect potential candidates for specific cognitive intervention immediately after the first psychotic breakthrough.

### ARTICLE HISTORY

Received 10 November 2015  
Revised 18 March 2016  
Accepted 26 April 2016  
Published online 14 June 2016

### KEYWORDS

Cognitive impairment; dexamethasone suppression test; first-episode schizophrenia; memory functions; plasma afternoon cortisol levels; plasma post-dexamethasone cortisol levels

### Introduction

Cognitive impairment is one of the core symptoms of schizophrenia, already clearly manifested in the first episode (Addington & Addington, 2002; Bilder et al., 2000; Townsend et al., 2000). The specific cognitive domains in which the deficit is markedly distinct are episodic and working memory and executive functions (Nuechterlein et al., 2004; Reichenberg & Harvey, 2007; Tuma & Lenderova, 2001).

It has been shown that the emergence of psychosis is preceded by a higher incidence of excessively stressful events, increased stress exposition in overall history (Read et al., 2005), increased distress, and inability to handle life events (Horan et al., 2005). In the last decade, considerable effort was directed towards understanding the biological mechanism of increased sensitivity to stress in psychosis. Based on the results of these efforts, some authors suggested that more attention should be focused on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis) (Corcoran et al., 2003; Phillips et al., 2006; Walker et al., 2008).

Schizophrenia patients exhibit HPA axis function alterations (Bradley & Dinan, 2010). These dysfunctions are not simply a correlate of depression or other generalized pathological symptoms (for which HPA axis dysfunction is typical). They have a specific profile, probably based on a different genetic

background or a different developmental trajectory of stress abnormalities (Borges et al., 2013). Studies specifically focused on the relation between cortisol levels and schizophrenia describe a patient tendency to have higher basal cortisol levels than healthy controls. Higher cortisol levels are also associated with an increase in the severity of psychotic symptoms (Corcoran et al., 2012; Garner et al., 2011; Mittal & Walker, 2011; Walder et al., 2000). It has been established that antipsychotic treatment reduces ACTH and cortisol secretion and decreases the number of non-suppressors in the dexamethasone suppression test (DST) (Ceskova et al., 2006).

An inverse correlation between glucocorticoids and cognition was shown in a number of animal studies (Wolf, 2003) and studies of healthy populations (Lee et al., 2007; Lupien et al., 2005, 2007; McAllister-Williams & Rugg, 2002), as well as in studies of schizophrenia patients (Walder et al., 2000). Most previous studies were conducted on chronic patients. To the best of our knowledge, only one study has been published investigating the relationship between the HPA axis and cognition in patients with first-episode psychosis (Aas et al., 2011). The authors found that a more blunted cortisol-awakening response was associated with a more severe deficit in verbal memory.

Investigation of this phenomenon in patients with first-episode schizophrenia (FES) provides the opportunity to examine this issue disengaged from possible confounding factors caused by chronic illness or long-term psychopharmacological treatment. It can also provide data that will help to facilitate the design and development of more effective preventive and treatment strategies.

The aim of this study was to investigate a possible link between cortisol levels, psychopathology, and particular domains of cognitive function in a population of patients with FES.

## Methods

### Study design

The research was designed as an open, naturalistic, prospective pilot study. The study was approved by the local ethics committee (*the Faculty Hospital Brno*) and complies with the requirements of the Declaration of Helsinki.

### Subjects

Male patients consecutively hospitalized between January 2006 and May 2010 at the Psychiatric Hospital in Brno were included if they (1) were experiencing their first admission for FES; (2) provided written informed consent; and (3) were drug-naïve or had a maximum of 4 weeks of cumulative exposure to antipsychotic treatment before admission. All patients were diagnosed with FES independently by at least two psychiatrists according to ICD-10 (Research criteria). ICD-10 diagnoses were made on the basis of information from the patient and their relatives (including long-term social withdrawal and positive family history) and a comprehensive assessment of symptoms and history. Estimation of illness duration was based on the clear manifestation of the first psychotic symptoms. The history of previous psychopharmacological treatment was carefully documented in interviews with each patient and the patient's relatives. Subjects identified as having any neuroendocrine disorders (e.g. Cushing's syndrome), a history of traumatic brain injury, or neurological disorders, or who abused addictive substances or took antidepressants or steroids which are known to affect HPA axis function, were excluded from the study.

### Clinical assessment

The psychopathology (positive and negative schizophrenia symptoms, general psychopathology) of the patients was evaluated using the positive and negative syndrome scale (PANSS) at the same time points (before and at the end of acute treatment). Administering the scale at two time points enabled the evaluation of treatment responses (using delta expressing the percentage change in each subscale during the treatment, i.e.  $\text{delta PANSS} = 100 \times [(\text{score at the end of acute treatment} - \text{score at the beginning of treatment}) / \text{score at the beginning of treatment}]$ ). Patients whose values had improved by at least 30% in total PANSS score were classified as responders. This criterion was used in order to make it

possible to compare the results with older studies. Patients were assessed by a trained psychiatrist (RP).

### Endocrine assessment

Endocrine data were obtained in parallel with clinical assessment, i.e. before and at the end of acute treatment. *Procedure:* At 4 p.m., blood samples were collected to determine afternoon cortisol levels (basal cortisol levels). On the same day at 11 p.m., patients orally took 1 mg of dexamethasone. The next day at 4 p.m., blood samples were collected again to determine post-dexamethasone cortisol levels (PDCL). Cortisol levels were measured using a chemiluminescent immunoassay. Cortisol values greater than 138 nmol/l (5 mg/dl) in any of post-dexamethasone collections were labeled as DST non-suppression (e.g. Carroll et al., 1981).

Measuring cortisol levels in parallel with clinical assessment enabled the evaluation of cortisol level dynamics during the acute treatment (using cortisol levels delta, i.e.  $\text{delta cortisol levels} = 100 \times [(\text{cortisol level at the end of acute treatment} - \text{cortisol level at the beginning of treatment}) / \text{cortisol level at the beginning of treatment}]$ ) and its association with treatment response.

### Psychological assessment

Neuropsychological assessment was performed using a neurocognitive test battery composed of separate standardized tests chosen with regards to the examined group and difficulty level. Patients were assessed once, by the end of the first week (range 3–7 d) after admission, after the alleviation of psychotic symptomatology when patients were able to undergo the assessment. The battery was administered in the same room, at the same time of day, in convenient physical conditions, and always with the same instructions.

The administration of the neuropsychological test battery and testing of cognitive functions took two hours on average. The selected tests were oriented towards psychomotor (Trail Making Test A – TMT-A), attention distribution (Trail Making Test B – TMT-B), working memory (Auditory Verbal Learning Test, subtests 1–5 – AVLT 1–5), delayed memory and memory recall (Auditory Verbal Learning Test, subtest 6 – AVLT 6), verbal fluency (Verbal Fluency Test – VFT), and executive functions (Wisconsin Card Sorting Test – WCST). To compare patient results with healthy population results in tests of cognitive functions, we used the standard norms for the healthy population postulated in the manuals of these tests. Rough test scores were converted to z-scores based on the mean and standard deviation of the results of a healthy population. The degree of cognitive impairment was determined quantitatively by comparison with the statistical norm for corresponding age. Results ranging from  $-0.01$  to  $-0.5$  standard deviation (SD) were labeled as a mild cognitive impairment. Moderate cognitive impairment ranged from  $-0.51$  to  $-1.5$  SD. Performances worse than  $-1.5$  SD were marked as a severe cognitive impairment (as defined in e.g. Harvey & Keefe, 2009).

### Statistical analyses

Since the sample was smaller, non-parametric methods were selected for the detection and description of variables of interest. Correlations among cortisol levels, parameters of cognition, and psychopathology were determined using Spearman's correlation coefficient. To verify the results of correlation between afternoon cortisol levels at the beginning of treatment and memory functions, Mann-Whitney *U* tests were used. Comparisons of repeated measurements (PANSS scores and cortisol levels before and at the end of acute treatment) were performed using the Wilcoxon matched-pair signed-rank test. A Bonferroni correction was calculated to adjust for multiple comparisons.

All statistical analyses were performed using Statistica software version 12 (Statistica software version 12, IBM, StatSoft CR; <http://www.statsoft.cz/>). Results were interpreted conventionally, on the basis of their statistical significance. Results were generally considered significant if the risk of incorrect rejection of the null hypothesis was not higher than 5%; in other words, relationships were significant at the 5% level ( $p \leq 0.05$ ).

### Results

#### Sample characteristics

The sample consisted of 23 men, average age 23.52 years, education duration 12 years, and illness duration approximately 3 months. The average duration of index hospitalization was 43 d. The average length of illness was 3.1 months. All patients received antipsychotic medication; the average chlorpromazine equivalent was 224.5 mg (Table 1). In order to make the sample as homogenous as possible, risperidone was the first choice of medication.

#### Clinical data

During the treatment process, we observed a significant reduction in the average total PANSS score ( $Z = -4.2$ ,  $p < 0.01$ ) (more details in Table 2). Of the 23 patients, three were classified as non-responders according to the delta PANSS; 20 (87% of the reference sample) were responders.

#### Endocrine data

Average cortisol levels (afternoon and post-dexamethasone) before and at the end of treatment are shown in Table 3 (normal level ranges from 83 to 441 nmol/l). There was a significant decrease in the afternoon cortisol level ( $Z = 3.16$ ,  $p < 0.01$ ) and in the post-dexamethasone cortisol level ( $Z = 2.03$ ,  $p = 0.04$ ) during the treatment.

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of the sample ( $n = 23$ ).

Variable	Standard deviation		
	Mean	Standard deviation	Range
Age (years)	23.5	5	17–32
Illness duration (months)	3.1	3.7	0.25–12
Chlorpromazine equivalent (mg/day)	224.5	57	150–350
Duration of index hospitalization (days)	43	15.1	10–46

### Cognitive data

On an average, the most significant impairment occurred in the AVLT 6 subtest measuring delayed memory and memory recall ( $m = -0.92$ ;  $SD = 1.26$ ). Moderate cognitive impairment of another memory component (working memory) was revealed in the AVLT 1–5 subtests ( $m = -0.68$ ;  $SD = 0.94$ ). Memory impairment is also indirectly related to another cognitive function, verbal fluency, which is measured by the VFT and which also showed moderate cognitive impairment ( $m = 0.7$ ;  $SD = 1.35$ ). Executive functions were measured by WCST, from which we focused on three indexes: perseverative responses ( $m = -0.13$ ;  $SD = 1.47$ ), perseverative errors ( $m = -0.15$ ;  $SD = 1.39$ ), and conceptual level of responses ( $m = -0.17$ ;  $SD = 1.03$ ); the cognitive impairment indicated by these items can be characterized as mild. TMT-A detected moderate levels of average psychomotor deficit ( $m = 0.4$ ;  $SD = 0.93$ ). In the TMT-B subtest, focusing on attention, patients achieved the same results as the healthy population ( $m = 0.01$ ;  $SD = 0.51$ ); their performance in this cognitive domain was thus normal (Table 4 and Figure 1).

#### Correlation between cortisol levels and cognitive functions

##### Afternoon cortisol levels at the beginning of treatment and cognition

A significant negative correlation was observed only in the AVLT 1–5 subtests measuring working memory ( $r = -0.42$ ;  $p = 0.047$ ) (see Figure 2 for a scatter plot of this correlation). Trend-level correlation was present for results in the AVLT 6 subtest measuring delayed memory and memory recall ( $r = -0.4$ ;  $p = 0.058$ ).

Table 2. PANSS before and at the end of acute treatment.

Subscales	At the beginning of treatment			At the end of acute treatment			Delta	Statistical comparison <sup>a</sup>	
	Mean	SD	Range	Mean	SD	Range		Z	p
Positive	25	6.2	18–41	9	3.5	7–22	59	4.2	<0.01 <sup>b,c</sup>
Negative	23.2	5.5	15–32	15	4.8	7–26	33.6	4.1	<0.01 <sup>b,c</sup>
General	49.8	9.5	30–64	27	6.9	18–49	44.1	4.2	<0.01 <sup>b,c</sup>
Total	98	16.3	67–122	52	3.5	35–92	46	4.2	<0.01 <sup>b,c</sup>

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.

<sup>a</sup>Wilcoxon paired test: comparison of mean scores before and at the end of acute treatment.

<sup>b</sup>Statistically significant difference.

<sup>c</sup>Significant after correcting for multiple comparisons using the post-hoc Bonferroni method.

Table 3. Cortisol levels before and at the end of acute treatment.

Measurement	At the beginning of treatment			At the end of acute treatment			Statistical comparison <sup>a</sup>	
	Mean	SD	Range	Mean	SD	Range	Z	p
ACL (nmol/l)	255.7	126.6	45–640	145.2	66.6	37–305	3.16	<0.01*
PDCL (nmol/l)	63.8	97.2	0–385	16.8	16.8	0–94	2.03	0.04*

ACL: afternoon cortisol level; PDCL: post-dexamethasone cortisol level.

\*Statistically significant difference.

<sup>a</sup>Wilcoxon paired test: comparison of mean cortisol levels before and at the end of acute treatment.

To verify the results of this correlation, we analyzed data after splitting the patients into two groups depending on whether their afternoon cortisol levels were above or below the median of the measured values ( $Me = 233$  nmol/L). The group of patients above the median had worse results in AVLT 1–5 subtests ( $Z = -1.75$ ;  $p = 0.078$ ) and significantly worse results in the AVLT 6 subtest ( $Z = -2.08$ ;  $p = 0.037$ ).

Other test results did not significantly correlate with afternoon cortisol levels at the beginning of treatment. In post hoc analysis, no significant correlations were found between data from cognitive testing and age, education, response to acute treatment, illness duration, severity of illness, or dose of medication, with the exception of WCST PR and WCST PE, which correlated with dose of medication. Analyses correlating individual cognitive tests are presented with and without Bonferroni correction in Table 5.

#### Post-dexamethasone cortisol levels at the beginning of treatment and cognition

No statistically significant correlation between post-dexamethasone cortisol levels and cognitive test results was found.

#### Correlation between cortisol levels and treatment response

No statistically significant correlations between afternoon and post-dexamethasone cortisol levels at the beginning of treatment or their changes during the treatment (delta cortisol levels) and any of the delta PANSS scores were observed.

Table 4. Results from cognitive testing (z-score).

Test	Mean	Minimum	Maximum	Standard deviation
TMT-A	-0.4	-2.25	0.75	0.93
TMT-B	0.01	-0.75	0.75	0.51
AVLT 1–5	-0.68	-2.61	1.45	0.94
AVLT 6	-0.92	-3.23	1.32	1.26
VFT	-0.7	-2.74	2.91	1.35
WCST (PR)	-0.13	-3	3	1.47
WCST (PE)	-0.15	-3	2.47	1.39

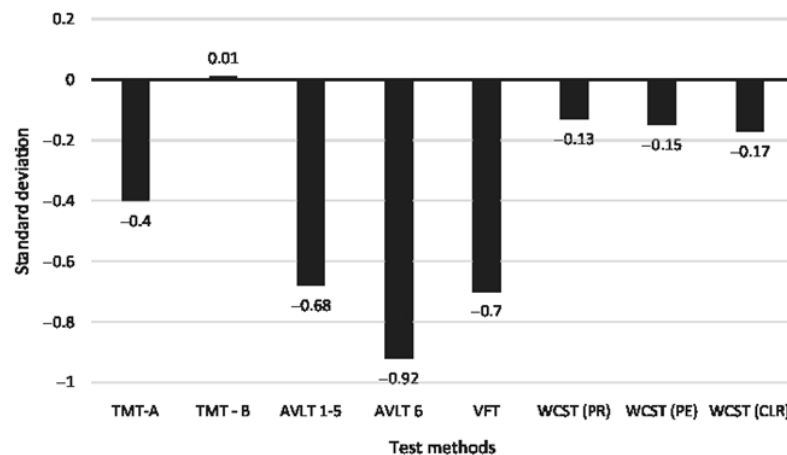


Figure 1. Results from cognitive testing \*Norms for corresponding age category; TMT-A: Trail Making Test: subtest A; TMT-B: Trail Making Test: subtest B; AVLT 1–5: Auditory Verbal Learning Test: subtests 1–5; AVLT 6: Auditory Verbal Learning Test: subtest 6; VFT: Verbal Fluency Test; WCST (PR): Wisconsin Card Sorting Test: perseverative responses; WCST (PE): WCST (PR): Wisconsin Card Sorting Test: perseverative errors; WCST (CLR): Wisconsin Card Sorting Test: conceptual level of responses. Average score of healthy population is in paragraph 0.

#### Dexamethasone suppression test

Five patients (21.7%) were classified as non-suppressors at the beginning of treatment; at the end of acute treatment, all patients were classified as suppressors. At the beginning of treatment, the suppressor group did not show any statistically significant difference from the non-suppressor group in terms of age, illness duration, PANSS score, or any of the monitored cognition parameters. Further, no statistically significant differences between these two groups were found in afternoon cortisol levels; only post-dexamethasone cortisol levels were significantly higher in the group of non-suppressors.

#### Discussion

The present study demonstrates that total PANSS score (including all subscales), afternoon cortisol concentrations, and post-dexamethasone cortisol levels decrease during the course of treatment in patients with first-episode schizophrenia. Higher afternoon cortisol levels at the beginning of treatment were associated with impaired performance in memory functions.

All the patients included in the study were men. The main reason for this was at first logistic; later, we saw some advantages in this more homogenous sample. A recent study by Montalvo et al. (2013), which was not published in full text, found a gender difference in the relationship between the HPA axis and working memory in subjects with early psychosis.

Most patients were antipsychotic drug-naïve on admission. During index hospitalization, all patients were treated openly with monotherapy using atypical antipsychotics and individualized dosing. We started to use risperidone in FES in 1992, when risperidone was the second atypical antipsychotic available in the Czech Republic (after clozapine). We used the same treatment algorithm to minimize confounders related to the treatment. The good risk/benefit ratio of risperidone was recently confirmed (Zhang et al., 2013); other antipsychotics



have been used based on clinical judgment. In severe, exceptional cases, the ICD 10 duration criterion was not fulfilled. There was a significant decrease of psychopathology in the average scores at the end of the treatment. Unfortunately, samples of group comparisons (responders versus non-responders and suppressors versus non-suppressors) were too small to make any reliable conclusion.

During the treatment, a significant decrease in elevated afternoon (basal) cortisol levels towards the normal range occurred in all patients. The observed data corresponds with the literature (Bradley & Dinan, 2010). Acute treatment in our sample resulted in a significant decrease of post-dexamethasone cortisol levels. These data are in agreement with our previous results (Ceskova et al., 2006).

Although the average scores of the patients in our study were, except for the attention test performance, worse than the average performance of the healthy population stated in the norms of the tests, these deficits were less pronounced than in other studies focused on exploring the depth of cognitive impairment in FES patients (Addington & Addington, 2002; Bilder et al., 2000; Townsend et al., 2000). A possible explanation could be the relatively short illness duration (mean 3.1 months).

Analyses suggest that increased afternoon cortisol levels at the beginning of treatment are associated with impaired performance in tasks requiring the involvement of working

memory, short-term verbal memory (AVLT 1–5), and possibly also with delayed memory and memory recall (AVLT 6). The correlation of 0.42 explains only 17.6% of the variation and future studies are needed to confirm whether this correlation may be considered as potentially clinically relevant.

If a Bonferroni correction was applied to account for the eight different comparisons shown in Table 5, the critical  $p$ -value would reduce from 0.05 to 0.00625. In this case, the correlation between AVLT 1–5 and afternoon cortisol levels at the beginning of treatment ( $p=0.047$ ) would no longer reach statistical significance.

Our results are consistent with other studies focused on exploring the relationship between cortisol levels and memory functions in animals (Wolf, 2003), healthy individuals (Lee et al., 2007; McAllister-Williams & Rugg, 2002), and schizophrenia patients (Newcomer et al., 1998; Ritsner & Strous, 2010; Walder et al., 2000), but in contradiction with the study aimed at studying relationship between HPA axis activity and cognition in patients with first-episode psychosis (Aas et al., 2011). The authors found in patients (not in a control group) a significant correlation only between cortisol awakening response and a more severe deficit in verbal memory; they found no correlation between daytime cortisol levels and cognitive functioning. The partially different results could be due to the timing of cortisol assessment (awakening, 12:00 noon, and 8:00 p.m.), methods (salivary cortisol assessment), or the

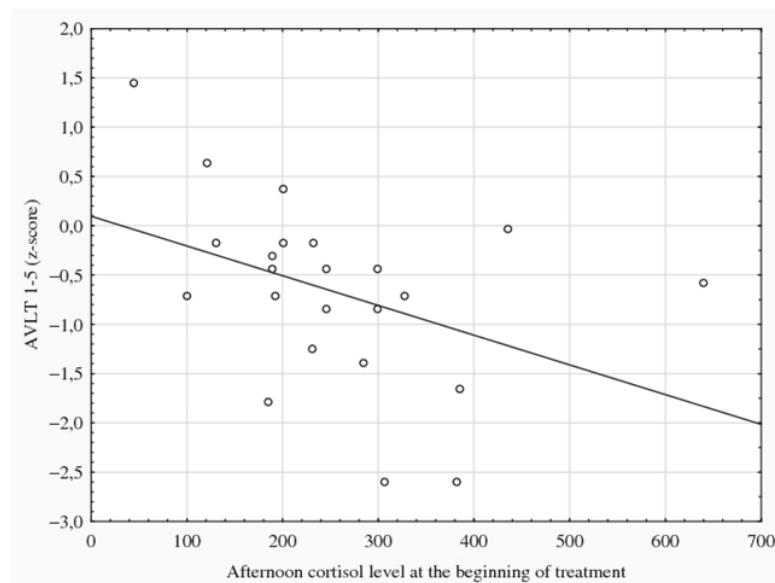


Figure 2. Scatter plot and linear regression of afternoon cortisol level at the beginning of treatment and z-scores of AVLT 1–5 subtests.

Table 5. Correlation between afternoon cortisol levels at the beginning of treatment and cognitive functions.

	TMT-A	TMT-B	AVLT 1–5	AVLT 6	VFT	WCST (PR)	WCST (PE)	WCST (CLR)
ACL	0.008	0.07	–0.42*	–0.4 <sup>a</sup>	–0.4	–0.14	–0.15	–0.01

ACL: afternoon cortisol level; TMT-A: Trail Making Test: subtest A; TMT-B: Trail Making Test: subtest B; AVLT 1–5: Auditory Verbal Learning Test: subtests 1–5; AVLT 6: Auditory Verbal Learning Test: subtest 6; VFT: Verbal Fluency Test; WCST (PR): Wisconsin Card Sorting Test: perseverative responses; WCST (PE)–WCST (PR): Wisconsin Card Sorting Test: perseverative errors; WCST (CLR): Wisconsin Card Sorting Test: conceptual level of responses.

\*Statistically significant ( $p < 0.05$ ).

<sup>a</sup> $p < 0.06$ .

<sup>b</sup>Significant after Bonferroni correction ( $p < 0.00625$ ).

patients included in the study (patients with first-episode psychosis, mean age 30 years, range 18–65). Our sample was more homogenous, only males with FES, and the study was a naturalistic one, done under the conditions of routine clinical practice. However, our findings indicate a significant connection between memory functions and cortisol levels, which is interesting, particularly in connection with studies documenting that high cortisol levels are associated with a smaller hippocampal volume, even in first-episode psychosis (Borges et al., 2013).

No significant correlations were found between afternoon and post-dexamethasone cortisol levels, including changes in their levels and delta PANSS scores. The second-generation antipsychotics have been shown to significantly reduce cortisol levels even in healthy controls, suggesting that this effect may be independent from the effect of the antipsychotic medication on the psychotic symptoms (Cohrs et al., 2006).

Limitations of our research undoubtedly included the small number of patients enrolled, the gender homogeneity, the open design of the study, and the lack of control groups. Another limitation was connected with the selection of the tests for the neurocognitive test battery. We realize that the chosen tests do not measure only one cognitive domain and, therefore, that some measured domains are reflected in the results of more tests. The fact that we obtained the cognitive data only by single measurements is also quite a significant disadvantage. We had the advantage of a relatively homogeneous sample in terms of age and sex and in terms of no or only brief antipsychotic therapy prior to study entry.

## Conclusions

Although this was a preliminary study with some methodological limitations, the results suggest that higher afternoon cortisol levels are connected with impaired performance in memory functions, specifically working memory, delayed memory, and memory recall. A very simple laboratory test used in routine clinical practice, such as the assessment of afternoon cortisol levels, probably has a greater predictive value than DST in relation to memory and it might identify suitable candidates for possible early and specific pro-cognitive intervention. Furthermore, antipsychotics may reduce elevated plasma cortisol levels independent of the treatment response.

## Disclosure statement

The senior author (E. C.) received a speaker's honoraria from Janssen-Cilag, Angelini and Lundbeck CR. All others authors report no conflicts of interest.

## Funding information

This research was supported by the project CEITEC – Central European Institute of Technology (CZ.1.05/1.1.00/02.0068) from the European Regional Development Fund.

## References

Aas M, Mondelli V, Touloupoulou T, Reichenberg A, Di Forti M, Fisher H. (2011). Abnormal cortisol awakening response predicts worse cognitive

- function in patients with first-episode psychosis. *Psychol Med* 41:463–76.
- Addington J, Addington D. (2002). Cognitive functioning in first-episode schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 27:188–92.
- Bilder R, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, Pappadopulos E, et al. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry* 157:549–59.
- Borges S, Gayer-Anderson C, Mondelli V. (2013). A systematic review of the activity of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in first episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology* 38:603–11.
- Bradley AJ, Dinan TG. (2010). A systematic review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in schizophrenia: implications for mortality. *J Psychopharmacol (Oxford)* 24:91–118.
- Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Alcala AA, Haskett RF, James NM, et al. (1981). A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry* 38:15–22.
- Ceskova E, Kasperek T, Zourkova A, Prikryl R. (2006). Dexamethasone suppression test in first episode schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett* 27:433–7.
- Cohrs S, Roher C, Jordan W, Meier A, Huether G, Wuttke W, Rütger E, Rodenbeck A. (2006). The atypical antipsychotics, olanzapine and quetiapine, but not haloperidol, reduce ACTH and cortisol secretion in healthy subjects. *Psychopharmacology* 185:11–18.
- Corcoran CM, Walker E, Huot R, Mittal V, Tessner K, Kestler L, Malaspina D. (2003). The stress cascade and schizophrenia: etiology and onset. *Schizophr Bull* 29:671–92.
- Corcoran CM, Smith C, McLaughlin D, Auther A, Malaspina D, Cornblatt B. (2012). HPA axis function and symptoms in adolescents at clinical high risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 135:170–4.
- Garner B, Phassouliotis C, Phillips LJ, Markulev C, Butselaar F, Bendall S, Yun Y, McGorry PD. (2011). Cortisol and dehydroepiandrosterone-sulphate levels correlate with symptom severity in first-episode psychosis. *J Psych Res* 45:249–55.
- Harvey PD, Keefe RSE. (2009). Clinical neuropsychology of schizophrenia. In: Grant I, Adams KM, editors. *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric and neuromedical disorders*. Oxford: Oxford University Press. p 507–22.
- Horan WP, Ventura J, Nuechterlein KH, Subotnik KL, Hwang SS, Mintz J. (2005). Stressful life events in recent-onset schizophrenia: reduced frequencies and altered subjective appraisals. *Schizophr Res* 75:33–374.
- Lee BK, Glass TA, McAtee MJ, Wand GS, Bandeen-Roche K, Bolla KI, Schwartz BS. (2007). Associations of salivary cortisol with cognitive function in the Baltimore memory study. *Arch Gen Psychiatry* 64:810–18.
- Lupien SJ, Fiocco A, Wan Maheu F, Lord C, Schramek T, Tu MT. (2005). Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology* 30:225–42.
- Lupien SJ, Maheu F, Fiocco A, Schramek TE. (2007). The effects of stress and stress hormones on human cognition: implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn* 52:209–37.
- McAllister-Williams RH, Rugg MD. (2002). Effects of repeated cortisol administration on brain potential correlates of episodic memory retrieval. *Psychopharmacology* 160:74–83.
- Mittal VA, Walker EF. (2011). Minor physical anomalies and vulnerability in prodromal youth. *Schizophr Res* 129:116–21.
- Montalvo I, Creus M, Solé M, Feliu T, Franch J, Vilella E, Gutiérrez-Zotes A, Labad J. (2013). Sex differences in the relationship between cortisol awakening response and working memory in subjects with early psychosis [Abstract]. *Eur Neuropsychopharmacol* 23:439–40.
- Newcomer JW, Hershey T, Bardgett ME, Csemansky JG, Craft S, Gagliardi AE, Vogler G. (1998). Glucocorticoid interactions with memory function in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 23:65–72.
- Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 72:29–39.
- Phillips LJ, McGorry PD, Garner B, Thompson KN, Pantelis C, Wood SJ, Berger G. (2006). Stress, the hippocampus and the hypothalamic-

- pituitary–adrenal axis: implications for the development of psychotic disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 40:725–41.
- Read J, van Os J, Morrison AP, Ross CA. (2005). Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand* 112:330–50.
- Reichenberg A, Harvey PD. (2007). Neuropsychological impairments in schizophrenia: integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychol Bull* 133:833–58.
- Ritsner MS, Strous RD. (2010). Neurocognitive deficits in schizophrenia are associated with alterations in blood levels of neurosteroids: a multiple regression analysis of findings from a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial with DHEA. *J Psychiatr Res* 44:75–80.
- Townsend LA, Malla KA, Norman RM. (2000). Cognitive functioning in stabilized first-episode psychosis patients. *Psychiatry Res* 104:119–31.
- Tuma I, Lenderova Z. (2001). Schizofrenie a kognitivní funkce. *Psychiatrie* 4:275–82.
- Walder DJ, Walker EF, Lewine RJ. (2000). Cognitive functioning, cortisol release, and symptom severity in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 48:1121–32.
- Walker E, Mittal V, Tessner K. (2008). Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 4:189–216.
- Wolf OT. (2003). HPA axis and memory. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2:287–99.
- Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM, Corell CU. (2013). Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 16:1205–18.

Závěrem této kapitoly lze konstatovat, že narušení kognitivních funkcí patří mezi základní projevy onemocnění schizofrenií. Jedná se o základní příznak, který vykazuje vysokou stabilitu v čase a má významnou souvislost s psychosociálním fungováním v dnešní společnosti a kvalitou života nemocných. Odborné práce i naše studie ukazují, že kognitivní deficit u schizofrenní poruchy má určitou dynamiku a včasná snaha o jeho detekci a snaha o jeho ovlivnění může zřejmě ovlivnit dlouhodobou prognózu nemocných. Není zcela jednoznačný konsenzus o dynamice kognitivního deficitu u schizofrenie, je však nutné vzít v úvahu, že zřejmě někteří nemocní, již v iniciální fázi onemocnění, mají relativně výrazný kognitivní deficit. Jeví se proto jako žádoucí a nezbytné zahrnout zhodnocení kognice pomocí adekvátních neuropsychologických testů do spektra běžných vyšetření v iniciální fázi této nemoci.

### 3 Depresivní porucha a kognitivní funkce

Historie neuropsychologického zájmu o problematiku poruch nálady není tak rozsáhlá, jako je tomu například u schizofrenie či u neurologických onemocnění. Zatímco u schizofrenie je spojitost s kognitivními funkcemi zřejmá, u deprese, která je primárně poruchou emocí, se důvody pro sledování kognitivní výkonnosti nacházejí hůře.

První výzkumné zmínky o souvislosti mezi depresivní poruchou a narušením kognitivních funkcí se objevily na konci 70. let minulého století. Austinová a Sweet<sup>33</sup> publikovali několik případových studií pacientů s depresivní poruchou, u nichž našli snížený výkon v neuropsychologických testech. Výsledky prvních výzkumů byly ale velmi sporné, protože se jednalo zejména o zpracování kazuistik a kognitivní výkonnost u depresivních pacientů nebyla zkoumána systematicky. Následně se objevily další práce zabývající se touto problematikou<sup>34,35,36,37</sup>.

V současnosti je nezpochybnitelné, že velké množství pacientů s unipolární depresivní poruchou se potýká s narušením kognitivních (paměť, pozornost, vnímání a usuzování) a exekutivních (vůle, plánování, účelné jednání a úspěšný výkon) funkcí, které má nesporně negativní psychosociální dopad a výrazně zhoršuje kvalitu života. Na vzniku kognitivního deficitu se podílí celá řada faktorů, mimo jiné hlavně působení dlouhodobého stresu narušující přirozenou plasticitu mozku a dysbalance neurotransmiterového systému. Narušení mozkových funkcí má spíše globálně-difúzní charakter, nemá specifický profil a jeho průběh je ovlivňován mnoha klinickými faktory, jako jsou například subtypy a hloubka deprese, vliv medikace, hospitalizace a stáří. Zdá se, že k tomuto poškození dochází ještě před rozvinutím plné symptomatologie deprese a určitá míra narušení může přetrvávat i v období remise. Perzistující kognitivní deficit může být velkým problémem u farmakorezistentní a chronické depresivní poruchy. Zhoršený výkon v neuropsychologických testech se dává do souvislosti s rozličnými strukturálními a funkčními změnami mozku. Nejčastěji bývají poškozeny mozkové struktury jako hipokampus, amygdala a prefrontální kortex<sup>38</sup>. Při diagnostice narušených kognitivních funkcí je třeba vybírat krátké a méně zatěžující neuropsychologické testy. Rehabilitační postupy vytvořené přímo pro depresivní pacienty s kognitivním deficitem zatím k dispozici nejsou, ale lze používat metody osvědčené u jiných poruch<sup>39</sup>.

**Příkrylová Kučerová H, Preiss M, Bartoňová P, Příkryl R.** Kognitivní výkon u depresivní poruchy. *Psychiatrie pro praxi*. 2010; 11 (2): 56-58. Autorský podíl: 30 %

## Kognitivní výkon u depresivní poruchy

PhDr. Hana Přikrylová Kučerová, Ph.D., doc. PhDr. Marek Preiss, Ph.D., Mgr. Petra Navrátilová, Ph.D.,  
doc. MUDr. Radovan Přikryl, Ph.D.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Velké množství pacientů s depresivní poruchou se potýká s narušením kognitivních a exekutivních funkcí, které má negativní psychosociální dopad a výrazně zhoršuje kvalitu života těchto nemocných. Tyto poruchy se v odborné literatuře označují souhrnným pojmem kognitivní deficit. Na jeho vzniku se podílí celá řada faktorů (působení dlouhodobého stresu narušující přirozenou plasticitu mozku, dysbalance neurotransmiterového systému atd.). Narušení mozkových funkcí má spíše globálně-difúzní charakter, nemá specifický profil a jeho průběh je ovlivňován mnoha klinickými faktory (např. subtypy a hloubka deprese, vliv medikace, hospitalizace atd.). Zdá se, že k tomuto poškození dochází ještě před rozvinutím plně depresivní symptomatologie a určitá míra narušení přetrvává i v období remise. Zhoršený výkon v neuropsychologických testech se dává do souvislosti s rozličnými strukturálními a funkčními změnami mozku (nejčastěji bývá poškozen hipokampus, amygdala a prefrontální kortex). Při diagnostice kognitivního deficitu je třeba vybírat vhodné, krátké a méně náročné neuropsychologické testy. Rehabilitační postupy vytvořené přímo pro depresivní pacienty s kognitivním deficitem zatím k dispozici nemáme, ale lze používat metody osvědčené u jiných poruch.

**Klíčová slova:** depresivní porucha, kognitivní deficit, kognitivní funkce, neuropsychologie.

### Cognitive performance in depression

Number of patients suffering from unipolar depression have problems with impairment of cognitive and executive functions which were marked as cognitive deficit. This deficit has a big influence on their quality of life, every day lifestyle, etc. Many different factors involve in formation of cognitive deficit like influence of longitudinal stress, imbalance of neurotransmitters, etc. Impairment of cognitive functions in depression has global diffused character, it does not have a specific profile and its course is influenced by many clinical factors (subtypes and severity of depression, medication, hospitalization...). Cognitive impairment is present in depression probably already before presence of symptomatology and also in remission of depression. We found different structural and functional brain abnormalities in patients suffering from depression (especially hippocampus, amygdala, prefrontal cortex). During diagnostic process we should use short, unpretentious and adequate neuropsychological tests. Actually we have not rehabilitation procedures directly for patients with depression, so we use well tried methods from another disorders.

**Key words:** depression, cognitive deficit, cognitive functions, neuropsychology.

Výzkum narušených kognitivních funkcí u depresivní poruchy zatím nemá příliš dlouhou tradici, daleko kratší tradici však má uplatnění dosud objevených poznatků v běžné klinické praxi. Všechny odborníky, kteří se touto problematikou zabývají, čeká ještě dlouhá cesta, než se podaří najít všechny mechanismy, které vedou ke vzniku kognitivního deficitu u pacientů s depresivní poruchou, a ještě složitější bude nalézt vhodné a účinné postupy, jak postiženým pacientům nejefektivněji pomoci. Již nyní lze mnohé odborné poznatky uplatnit v běžné klinické praxi při volbě vhodného léčebného postupu a tak výrazněji pomoci lidem, kteří trpí nejen poruchou nálady, ale kteří se také v každodenním běžném životě potýkají s celou řadou problémů způsobených narušenými kognitivními funkcemi, jež výrazně zhoršují jejich schopnost adekvátně fungovat nejen ve společnosti, ale zejména i v osobním životě, a které nazýváme souhrnným pojmem kognitivní deficit.

Velká část pacientů (uvádí se až 50%) trpících depresivní poruchou se kromě poruchy nálady potýká také s poruchami kognitivních a exeku-

tivních funkcí (1). Tyto poruchy zhoršují pacientův zdravotní stav, komplikují léčbu a spolupráci pacienta na léčbě, negativně ovlivňují návrat pacienta do běžného života a výrazně zhoršují jeho kvalitu.

Nejčastěji se setkáváme s poruchami těchto funkcí: pozornost, vnímání, paměť, učení, usuzování, psychomotorické tempo, slovní plynulost a exekutivní funkce. Na vzniku kognitivního deficitu u depresivní poruchy se podílí celá řada faktorů. Předpokládá se, že jeho etiopatogeneze je analogická k etiopatogenezi samotné depresivní poruchy. Přesná příčina vzniku depresivní poruchy zatím není stále známa – známe pouze některé biologické procesy v mozku a faktory, které se mohou na vzniku depresivní poruchy podílet.

### Historie zkoumání kognitivního deficitu u depresivní poruchy

V roce 1632 Robert Burton s odvoláním na de Laurantse uvádí, že melancholie ovlivňuje „nějaké důležité schopnosti ducha, jako je imaginace či rozum, což lze pozorovat u všech melancholických osob“ (2). První výzkumné zmínky o vztahu

depresivní poruchy a narušených kognitivních funkcí se objevují na přelomu 70. a 80. let 20. století. Austinová a Sweet (1) publikovali několik kazuistických studií depresivních pacientů s těžkým poškozením mozku, které se projevovalo zhoršeným výkonem v neuropsychologických testech. Výsledky prvních výzkumů byly sporné, neboť se jednalo zejména o zpracování kazuistik a kognitivní výkonnost u depresivních pacientů nebyla zkoumána systematicky. Mezi řadu metodologických nedostatků tehdejších výzkumů lze počítat fakt, že se studie soustředily zejména na pacienty s jasným strukturálním poškozením CNS (Parkinsonova choroba, Huntingtonova choroba, cévní mozková příhoda či Alzheimerova choroba).

Ve stejné době (70. léta 20. století) A. T. Beck publikoval kognitivní teorii depresivní poruchy, která povzbudila rozsáhlé výzkumné úsilí zjišťování poruch myšlení u této, ale i u jiných poruch. Následně v 80. letech minulého století Muriel Lezaková v prvním vydání *Neuropsychological Assessment* shrnula u pacientů s depresivní poruchou, bez historie poškození mozku, nálezy studií, které použily dichotické naslouchání

Psychiat. pro Praxi 2010; 11(2): 56–58



a které ukazují u těchto pacientů na významné poškození pravé hemisféry (2).

Jeden ze starších výzkumů provedl Rush, et al. (3). Autoři zkoumali 22 pacientů s unipolární depresí pomocí neuropsychologické testové baterie. Pacienti s endogenní depresí (se somatickým syndromem) měli horší výsledky v neuropsychologických testech než pacienti bez endogenní deprese (bez somatického syndromu). Ve srovnání s kontrolní skupinou pak měli pacienti s depresí (jak se somatickým syndromem, tak bez somatického syndromu) významně snížený výkon ve všech sledovaných neuropsychologických parametrech. Dále autoři zjišťují také částečné přetrvávání poruch myšlení i v období bez příznaků deprese, tedy v remisi.

V 90. letech minulého století Bazin, et al. (4) studovali disociaci explicitní a implicitní paměti u depresivních pacientů s ohledem na automatické a volní procesy se závěrem, že tato disociace se ztratí, když se dostaví odpověď na léčbu. V roce 1995 Crews a Harrison publikují rozsáhlou práci, která vychází z Beckovy teorie depresivní poruchy, a podrobně rozebírají neuropsychologické nálezy u depresivní poruchy. V tomtéž roce Richard, et al. studují neuropsychologické narušení v testech na mapování frontálních funkcí a zjišťují zlepšení v testu slovní plynulosti při propuštění pacientů z nemocniční péče do ambulantní (2).

Dalším významným krokem ve výzkumu kognitivního deficitu u depresivní poruchy byla metaanalýza (1), která zahrnovala 13 studií, do nichž byli zařazováni pacienti s primární depresivní poruchou, kteří byli porovnáváni se skupinou zdravých osob. Výsledky ukázaly rozsáhlé narušení kognitivního výkonu téměř ve všech sledovaných kognitivních kategoriích. Jako nejvíce narušené se jevíly exekutivní funkce a nejméně narušena byla pozornost. Rovněž novější studie, např. Ravnkilde, et al. (5), ukazují relativně rozsáhlé narušení kognitivních funkcí u pacientů s depresivní poruchou.

I v našich podmínkách se začínaly objevovat první studie zkoumající profil kognitivních funkcí u deprese. Kučerová, et al. (6) a Pflkryl, et al. (7) prezentovali výsledky pilotní studie, jejímž cílem bylo změřeni a zmapování profilu a dynamiky kognitivních funkcí u pacientů s depresivní poruchou. Ve shodě s literaturou výzkum prokázal přítomnost poměrně závažného kognitivního deficitu v akutní fázi unipolární depresivní poruchy. Nejvíce bylo narušeno psychomotorické tempo, dále schopnost reagovat co nejrychleji na vizuální a auditivní podněty, vizuomotorika – schopnost retence, reprodukce a koordinace a narušeny byly také velmi vážně exekutivní funkce.

V roce 2005 shrnul Bremmer studie ukazující na změny velikosti různých oblastí mozku u depresivních pacientů, především hipokampu, amygdaly a prefrontálního kortexu s upozorněním, že tyto oblasti hrají významnou úlohu u emocí, nálady a paměti. V témže roce publikoval Sundet, et al. (2) studii porovnávající neuropsychologický profil u schizofrenie a nepsychotické deprese. Ukazuje se, že depresivní pacienti měli narušenou především rychlost zpracování informací.

Objevují se další studie (2), které upozorňují na „lepšící se kognitivní dysfunkci“ (recoverable cognitive dysfunction, RCD) jako fenomén u hospitalizovaných starších osob.

Vedle těchto studií, které poměrně konzistentně uvádějí známky narušeného kognitivního výkonu u pacientů s depresivní poruchou, se objevily v minulosti i výzkumy, ve kterých nebyly známky narušeného kognitivního fungování jednoznačně prokázány. Například studie Millera, et al. (8) ukázala, že se kognitivní výkon u depresivních pacientů významně neliší od shodného souboru zdravých dobrovolníků. Studie s takovýmto zjištěním jsou však velmi ojedinělé. Výsledky byly pravděpodobně ovlivněny tím, že do studie byli zahrnuti nemocní zejména s velmi lehkou formou depresivní poruchy.

Při srovnávání kognitivního deficitu mezi nemocnými s unipolární depresí a schizofrenií jsou nalézány významné rozdíly. Nemocní s depresivní poruchou obecně prokazují lepší výkon ve většině neuropsychologických testů ve srovnání s nemocnými se schizofrenií (4). Ve studiích ale nebyl nalezen podstatnější rozdíl v úrovni kognitivních funkcí mezi nemocnými s psychotickou formou deprese a se schizofrenií, zatímco nemocní se schizofrenií vykazovali výraznější poruchu kognitivních funkcí než nemocní s nepsychotickou formou deprese (4). Pacienti s psychotickou depresí mají horší kognitivní výkony oproti pacientům s nepsychotickou formou depresivního onemocnění – vyskytuje se u nich více depresivních epizod, jsou přítomny kratší intervaly mezi jednotlivými epizodami, objevuje se více reziduí, strukturální abnormality, rozšíření třetí komory, větší atrofie mozku a rovněž se zjistilo, že tyto nemocní také dříve umírají (4).

Studie mapující kognitivní výkon u depresivních pacientů se sice liší v některých detailech, nicméně uvádějí vesměs rozsáhlé poškození jdoucí napříč větším počtem kognitivních domén.

Veiel (1) ve své metaanalýze shrnuje, že poškození mozkových funkcí u jedinců s depresí má globální a difúzní charakter s vyšším zapojením frontálních laloků. Přitom jak závažnost, tak

i profil kognitivního deficitu u deprese se podobají tomu, co pozorujeme u pacientů se středně těžkým traumatickým poškozením mozku.

Skutečnost, že má kognitivní deficit u deprese globální a difúzní povahu, podporuje také fakt, že nejvíce poškozeny jsou právě ty kognitivní oblasti, které bývají nejčastěji spojovány s difúzním poškozením mozku (4).

V souhrnné práci Marvel a Paradiso (9) píší o kognitivních deficitech u depresivní poruchy takto: „Kognitivní deficity přetrvávají i během remise, což naznačuje, že určitý typ kognitivního deficitu představuje základní stavovou charakteristiku. Vyšetření během remise umožňuje výzkumníkovi lépe charakterizovat podstatu a průběh jiných než afektivních symptomů spojených s poruchou nálady.“

### Příčiny, průběh a profil kognitivního deficitu u depresivní poruchy

Zkoumání kognitivních procesů u depresivních pacientů pomocí kvantifikujících výzkumných studií trvá již několik desítek let. Ještě dříve, než byly vyvinuty sofistikované baterie neuropsychologických testů na měření kognitivního deficitu a zobrazovací metody, byl kognitivní výkon zkoumán čistě psychologickými přístupy (2). Výzkumníci, kteří zkoumají myšlení depresivních pacientů, jsou označováni za „kognitivně orientované“. Podobně je tomu i u výzkumníků, kteří používají neuropsychologické metody – označujeme je jako „neuropsychologicky orientované“. Označení se v odborné literatuře často dost nepřehledně mísí. Jedna ze dvou shrnujících prací kognitivního deficitu u deprese (10) používá výrazu kognitivní, i když prezentuje převážně neuropsychologické studie, podobně jako jiný souhrn této problematiky (2). Příčiny kognitivního deficitu jsou v současné odborné literatuře naznačeny spíše jako možnosti. Vyskytují se například úvahy, jako že „je zapotřebí syntézy kognitivních, klinických, vývojových, neurovědních a sociálně psychologických znalostí a výzkumu“ (2). Objevují se i jiné výzvy, upozorňující na nedostatečné znalosti v této oblasti a potřebu longitudinálních výzkumů.

Dříve se totiž velmi zjednodušeně soudilo, že zjišťovaný pokles kognitivního výkonu způsobuje pravoheemisférová dysfunkce, nebo jen snížená motivace a vysoká unavitelnost pacientů s depresivní poruchou. Tyto faktory sice významně ovlivňují kolísání a míru kognitivního výkonu, ale samy o sobě jej vysvětlit nemohou. Přestože se ukázalo, že je kognitivní deficit způsoben patologickými procesy v mozku, bylo by



chybou zapomínat na to, že subjektivní faktory, jako je právě motivace, unavitelnost, osobnostní struktura, aktuální emocionální prožívání či přítomnost osobnostní psychopatologie, mají také výrazný vliv na kognitivní výkon.

V současnosti předpokládáme, že za vznikem depresivní poruchy pravděpodobně stojí nedostatek některých neurotransmiterů v mozku. K nejdůležitějším změnám, ke kterým dochází v mozku člověka postiženého depresivní poruchou, patří dysbalance neurotransmiterového systému (společně s poklesem hladiny noradrenalinu a serotoninu se také mění hladiny ostatních neurotransmiterů, což zasahuje hlavně acetylcholinergní systém, který hraje významnou úlohu při kognitivních procesech), narušení neuroplasticity (neuronální atrofie, zkrácení a snížení počtu dendritů, narušení neurogeneze atd.) (11) a atrofie či dysfunkce mozkových struktur, které kromě emocí úzce souvisí s kognitivními funkcemi (hipokampus, ventrální striatum, prefrontální kortex, amygdala atd.) (12). K těmto změnám dochází většinou ještě před rozvojem samotné depresivní epizody a během ní pak tyto změny akcelerují.

Mezi faktory, které zvyšují pravděpodobnost vzniku depresivní poruchy, patří také genetická výbava jedince (u osob, jejichž pokrevní příbuzní trpí depresemi, je větší riziko onemocnění), dlouhodobý stres (vyšší riziko je u osob dlouhodobě stresovaných, a především u těch, které nemají možnost tento stav ovlivnit), akutní stresující události (např. úmrtí blízkého člověka, rozvod, propuštění z práce, odchod do důchodu apod.), typ osobnosti (obecně je vyšší riziko onemocnění např. u úzkostných lidí). Na vzniku depresivní poruchy se může podílet i výchova v rodině (zejména nepřiměřená náročnost a kritičnost rodičů), týrání nebo pohlavní zneužívání v dětství.

Depresivní porucha může být ale vyvolána i některými chorobami, např. poškozením či onemocněním mozku (nádory, roztroušená skleróza, demence), některými léky (např. léky proti vysokému krevnímu tlaku, perorální antikoncepce, steroidní hormony atd.) či drogami.

Zobrazovací metody mozku, neuropsychologické výzkumy a sociologické studie dokazují, že během depresivní poruchy, a tedy i během rozvoje kognitivního deficitu dochází k patologickým změnám na mnoha úrovních. Na jedné úrovni jsou to molekulární, buněčné a strukturální změny mozku, na další úrovni dochází ke komplexním změnám v psychice pacienta a také ke změnám v sociálním a ekonomickém statusu nemocného (4).

Pokud víme, že se depresivní porucha významně často pojí s výskytem narušených kognitivních funkcí, musí nás zákonitě zajímat, jak vypadá profil kognitivního výkonu u těchto pacientů. Výsledky výzkumů, mapujících kognitivní deficit u depresivní poruchy, jsou často nehomogenní a v současnosti neexistuje jednotný výkladový model profilu kognitivního fungování u deprese ani v akutním stavu, ani v remisi. Neuropsychologické studie se ve vztahu k depresi soustředí zejména na zkoumání paměti a učení, exekutivních funkcí a pozornosti. Dále jsou nacházeny poruchy v oblasti jazykových dovedností, vizuální percepce a motorických funkcí (4). Jako důsledek vlastní deprese se u pacientů objevuje obecně snížení psychomotorického tempa.

Závažnost kognitivního deficitu u depresivní poruchy je také ovlivňována celou řadou klinických faktorů, mezi které patří hloubka a subtypy deprese, vliv medikace, vliv hospitalizace a věk pacienta. Mezi hloubkou depresivní poruchy a mírou kognitivního postižení se zdá být přímá úměra. Také lze předpokládat, že chronická deprese bude mít na kognitivní výkon silnější dopad.

### Neuropsychologické vyšetření a možnosti rehabilitace kognitivního výkonu u depresivní poruchy

Při vyšetřování kognitivního deficitu u depresivních pacientů je třeba dodržovat určité zásady. Neuropsychologické vyšetření by mělo být relativně krátké a nepříliš zatěžující, testy by měly pokrýt alespoň hlavní domény – pozornost, učení, paměť a exekutivní funkce a je důležité testy hodnotit nejen kvantitativně, ale také i kvalitativně a velice opatrně, vzhledem k množství intervenujících proměnných, interpretovat získané výsledky. V současnosti neexistuje všeobecně akceptované testové vyšetření orientované na neuropsychologickou výkonnost pacientů během depresivní epizody či v remisi.

Taktéž v současnosti neexistuje specifická neuropsychologická rehabilitace kognitivního deficitu u depresivní poruchy, takže se musíme spokojit s metodami používanými u jiných diagnóz. Rehabilitační pokusy jsou orientovány nejrozličnějšími směry (meditace, neuropsychologická remediace, různé varianty kognitivně behaviorální psychoterapie, přístupy založené na zkoumání plasticity mozku, přímý trénink kognitivních funkcí atd.). Současný stav znalostí však neumožňuje jednoznačně preferovat některý z uvedených přístupů (2). Při rehabilitaci

je možné z neuropsychologického hlediska postupovat ve třech krocích:

1. Zjistit, nejlépe opakovaným vyšetřením, zda kognitivní deficit u depresivní poruchy existuje na neuropsychologické úrovni, tj. na úrovni měřitelné neuropsychologickými testy, ověřit, zda se jedná o objektivní (měřitelný) nebo jen subjektivní pocit narušené výkonnosti. I toto druhé zjištění je nutno pokládat za významné.
2. V případě zjištění kognitivních deficitů se pokusit hledat cesty, jak kompenzovat sníženou výkonnost (např. pacienta, který má i v období remise nemoci drobné potíže s verbální pamětí, můžeme vést k používání záznamů atd.).
3. Přizpůsobit psychoterapii kognitivním deficitům, jejichž profil a změny můžeme v průběhu rehabilitace a léčby opakovaně měřit.

### Literatura

1. Veiel HO. A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1997; 19: 587–603.
2. Preiss M. Deprese a výkon. Kognitivní výkonnost u depresivní poruchy v období remise. Praha: Psychiatrické centrum Praha, 2009.
3. Rush AJ, Weissenburg J, Vinson DB, et al. Neuropsychological dysfunctions in unipolar nonpsychotic major depressions. *J. Affect. Disord.* 1983; 5: 281–287.
4. Preiss M, Kučerová H, et al. Neuropsychologie v psychiatrii. Praha: Grada, 2006.
5. Ravnkilde B, Videbech P, Clemmensen K, et al. Cognitive deficits in depression. *Scandinavian Journal of Psychology*, 2002; 43: 239–251.
6. Kučerová H, Píkrýl R, Češková E, et al. Vlastní zkušenosti s vyšetřováním kognitivních funkcí u depresivní poruchy (Část 2). *Česká a slovenská psychiatrie* 2003; 99: 442–445.
7. Píkrýl R, Kučerová H, Kašpárek T, et al. Kognitivní deficit a depresivní porucha (Část 1). *Česká a slovenská psychiatrie* 2003; 99: 430–432.
8. Miller LS, Faustman WO, Moses JA Jr, et al. Evaluating cognitive impairment in depression with the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery: severity correlates and comparisons with nonpsychiatric controls. *Psychiatry Res*, 1991; 37: 219–227.
9. Marvel CL, Paradiso S. Cognitive and neurological impairment in mood disorders. *The Psychiatric Clinics of North America* 2004; 27(1): 19–36.
10. Austin MP, Mitchell P, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression. *British Journal of Psychiatry* 2001; 178: 200–206.
11. Duman RS. Introduction: theories of depression – from monoamines to neuroplasticity. In: Olié JP, Costa e Silva JA, Macher JP. (Eds.) *Neuroplasticity Science Press*, 2004.
12. Shellne YI, Gado MH, Price JL. Amygdala core nucleus volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport*, 1998; 9: 2023–2028.
13. Höschl C. Poruchy nálady (afektivní poruchy). In: Höschl C, Libiger J, Švestka J. (eds.) *Psychiatrie*. Praha: Tiglis, 2002.

**PhDr. Hana Píkrýlová Kučerová, Ph.D.**

Psychiatrická klinika LF MU a FN  
Jihlavská 20, 625 00 Brno  
kucerovahanka@gmail.com

Studie prováděná na Psychiatrické klinice LF MU a FN Brno byla jednou z prvních prací v České republice (2002-2003), která se zabývala zmapováním profilu kognitivních funkcí u nemocných s depresivní poruchou pomocí komplexní baterie neuropsychologických testů. Po úspěšné antidepressivní léčbě došlo u nemocných ke zlepšení jistých parametrů kognitivních funkcí, ale určitá míra kognitivního narušení přetrvávala i v době, kdy již nemocní byli bez depresivní symptomatologie, tedy v remisi. Výsledky této práce nelze jistě vzhledem k malému počtu zařazených pacientů generalizovat, ale jednalo se o „první vlaštovku“ mezi studiemi, která obrátila pozornost k této problematice a ukázala, že nejen depresivní symptomatologie samotná, ale zejména narušení kognitivních funkcí je tím faktorem, který významně omezuje pracovní a sociální fungování nemocných s depresivní poruchou.

**Kučerová H, Příkryl R, Češková E, Kašpárek T.** Vlastní zkušenosti s vyšetřováním kognitivních funkcí u depresivní poruchy (2.část). *Ceska Slov Psychiatr.* 2003; 8: 442-445.

Autorský podíl: 75 %



---

## SDĚLENÍ Z PRAXE

---

# Vlastní zkušenosti s vyšetřováním kognitivních funkcí u depresivní poruchy (Část 2.)

---

Kučerová H., Příkryl R., Češková E., Kašpárek T., Špaček J., Perna M.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno,  
přednosta prof. MUDr. E. Češková, CSC.

---

**Souhrn:** Současná psychiatrická literatura poskytuje poměrně málo informací o možnostech jak ovlivnit kognitivní deficit u nemocných s depresivní poruchou. Práce zabývající se touto problematikou se vyznačují značnou metodologickou rozmanitostí. Ta spočívá nejen v problematické identifikaci kognitivního deficitu a možnosti jeho ovlivnění, dále v odlišné definici údravy, v použití různých neuropsychologických testů i nestejné léčby, včetně elektrokonvulzivní terapie. Pro účely hodnocení kognitivního deficitu u deprese jsme sestavili baterii neuropsychologických testů. Kognitivní funkce byly pro ověření vhodnosti baterie vyšetřeny zatím jen u tří nemocných s depresí. U všech nemocných byla diagnostikována útlumová forma deprese, následně byli léčeni milnacipranem. Před a po čtyřtydenní antidepressivní léčbě byla hodnocena úroveň námi sledovaných kognitivních funkcí a současně klinická symptomatologie pomocí Hamiltonovy škály deprese. Ve shodě s literaturou jsme prokázali přítomnost kognitivního deficitu u depresivní poruchy. Úspěšná léčba milnacipranem vedla zejména k úpravě psychomotorického tempa a paměťových funkcí, naznačen byl i trend ke zlepšení původně narušených vyšších exekutivních funkcí. I když získané výsledky vzhledem k počtu vyšetřovaných nemocných nelze samozřejmě nijak generalizovat, přesto je lze považovat za příspěvek k potvrzení přítomnosti kognitivního deficitu u depresivní poruchy. **Klíčová slova:** deprese, kognitivní deficit, kognitivní funkce, neuropsychologické testy.

**Summary:** Kučerová H., Příkryl R., Češková E., Kašpárek T., Špaček J., Perna M.: Our Experience with the Cognitive Functions Investigation in Depression (Part 2)

Current psychiatric literature presents only little information on the possibilities of influencing cognitive deficiency in patients suffering from depressive disorders. If any, works addressing the issue are characterised by considerable methodological diversity and recovery is defined in different ways, different neuropsychological tests and different therapeutic approaches including electroconvulsion are used. In order to assess cognitive deficiency in depression, we created a set of neuropsychological tests. Cognitive functions of three depressive patients were examined. In these three patients the inhibitory form of depression was diagnosed and milnacipran therapy started. The level of the cognitive functions under analysis as well as clinical symptoms measured on the Hamilton scale for depression were evaluated prior to and after four-week antidepressant therapy. The milnacipran therapy succeeded, leading above all to an improvement of the psychomotor rate and memory functions and a trend towards an improvement of the originally deficient higher executive functions was observed, too. Although the number of patients analysed does not allow us to generalise the results, they can nevertheless be regarded as supporting the idea of association of cognitive deficiency with depressive disorders.

**Key words:** cognitive functions, cognitive deficit, depression, neuropsychological assessment.

Čes. a slov. Psychiat., 99, 2003, No. 8, pp. 442 - 445.

---

## ÚVOD

Současná psychiatrická literatura poskytuje poměrně málo informací o možnostech jak ovlivnit kognitivní deficit u nemocných s depresivní poruchou. Zatím jen nevelký počet autorů se zabýval vyšetřováním kognitivních funkcí u nemocných s depresí v době dosažení klinické remise. Paradoxně prokázal přetrvávající kognitivní deficit u těch nemocných, kteří byli považováni za respondéry na léčbu. Významně narušena zůstávala zejména funkce přenosu pozornosti na nové podněty. Vliv medikamentózní léčby nebyl prokázán (13). Práce zabývající se touto problematikou se vyznačují

značnou metodologickou rozmanitostí. Ta spočívá nejen v problematické identifikaci kognitivního deficitu a možnostech jeho ovlivnění, ale i v použití různých neuropsychologických testů, v heterogenitě depresivního onemocnění, v odlišné definici různých neuropsychologických testů, v odlišné definici remise i nestejné léčby, včetně elektrokonvulzivní terapie (2, 12, 14). I když je dosažena remise, dílčí deficity kognitivních funkcí nadále přetrvávají. Involuční deprese je spojena s trvalým narušením slovní plynulosti, prodloužením reakčních časů a perseverací (3). Sternberg a Javik vyšetřovali kognitivní funkce u nemocných s endogenní formou deprese, kteří byli léčeni tricyklickými antidepre-



sivy. Zjistili, že zlepšení pracovní paměti úzce souviselo s mírou uzdravení, zatímco schopnost učení a krátkodobá paměť zůstaly defektní (21). U nemocných s unipolární depresí léčených po dobu čtyř týdnů imipraminem byla reaktivita na léčbu spojena se zlepšením paměťových funkcí (14). I přesto je ale u nemocných v remisi popisován přetrvávající deficit v implicitní i explicitní paměti (2). V oblasti výkonových funkcí jsou nálezy sporné. Slovní plynulost má tendenci ke zlepšení, výkon ve Stroopově testu zůstává beze změn (22). Lze tedy shrnout, že u nemocných s depresí pravděpodobně přetrvává jistý deficit paměťových a výkonových funkcí i po dosažení klinické remise. Sporný ovšem zůstává vliv léčby, trvání onemocnění či počet předchozích epizod (10). Přímě se nabízí paralela ve srovnání se schizofrenním onemocněním.

Z novějších antidepresiv byl u deprese nejvíce studován možný vliv milnacipranu na úroveň kognitivních funkcí (1, 7, 9). Bylo prokázáno, že denní dávka 100 mg milnacipranu nijak neovlivňuje kvalitu kognitivních funkcí u zdravých dobrovolníků. Případně narušení kognitivních funkcí se týká spíše starších nemocných. Tato populace pacientů je totiž více náchylná na nežádoucí účinky antidepresiv, a to zejména těch starších jako jsou tricyklická antidepresiva (TCA). Při srovnání milnacipranu s amitriptylinem bylo zjištěno, že amitriptylin zhoršuje reakční čas (9). Hindmarch již ve své starší studii prokázal, že všechna tricyklická antidepresiva s výjimkou lofepraminu a mianserinu s trazodonem významně zhoršují schopnost zpracování sensorických a motorických podnětů (8). Naproti tomu se zdá, že antidepresiva ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) jsou schopna zvýšit výkon ve zpracování těchto podnětů. Spekuluje se, že je to snad díky jejich psychostimulačnímu efektu (18).

#### Hodnocení kognitivního deficitu

V současnosti je k dispozici celá řada neuropsychologických testů, pomocí kterých můžeme detailně hodnotit jednotlivé domény kognitivního deficitu. Je nezbytné položit si otázku, které kognitivní funkce jsou u depresivního onemocnění nejvíce narušeny? Komplexní vyšetření by mělo zahrnovat všechny základní komponenty kognitivních funkcí. Patří mezi ně nepochybně paměť a její jednotlivé komponenty jako je pracovní paměť, schopnost učení a vybavování informací - jedná se jak o subjektivní pocit pacientů, kteří si velmi často stěžují na to, že si nic nepamatují, rychle zapominají atd., tak i o objektivní danost, že mnestické funkce u depresivního onemocnění patří k těm více postiženým z kognitivních funkcí, dále premorbidní intelekt, výkonové funkce, pozornost, slovní plynulost a vizuomotorické dovednosti. Pro účely hodnocení kognitivního deficitu u deprese jsme sestavili baterii neuropsychologických testů. Vzhledem k podobnosti narušení kognitivních

funkcí u deprese a schizofrenie jsme jako základ baterie použili neuropsychologické testy využívané pro vyšetřování nemocných se schizofrenií. Celková doba vyšetření je v průměru dvě až dvě a půl hodiny, nemocní ji provádějí podle svých schopností a aktuálních možností třeba i několik dnů. Zvolené testy nepodléhají zácviku (u Wisconsinského testu třídění karet je toto kritérium sporné) a jsou běžně dostupné. Zařadili jsme následující testy:

1. *Bourdonův diskriminační test* zjišťuje úroveň psychomotorického tempa, rychlost vnímání, schopnost koncentrace, stálost (oscilaci) pozornosti a schopnost podržet v paměti určitou předlohu podnětů, jakož i výkonovou kapacitu ve smyslu pracovního tempa a unavitelnosti, což jsou charakteristiky, které se nejvíce mění právě při neuropsychické zátěži (11). Vybrán byl proto, že nepředpokládá žádné zvláštní znalosti či vědomosti. Je homogenní, objektivní, dostatečně validní, jeho úlohy jsou jednoduché a názorně řešitelné. Princip testu spočívá v diferenciaci (přeškrťování a podtrhávání) tvarové a symbolové si velmi podobných podnětů v průběhu přesně stanoveného času.

2. *Bentonův vizuálně retenční test* hodnotí krátkodobou vizuální a pracovní paměť, úroveň vizuomotorické retence, koordinace a reprodukce (4). Měří parametry, o kterých se předpokládá, že mají úzký vztah k organickému postižení centrálního nervového systému (CNS). Zahrnuje posouzení sensorické složky (tj. vizuální percepce) i složky motorické (tj. provedení kresby). Postupně je pacientovi předkládáno 10 karet, na nichž je vyobrazena jedna nebo více figur, které jsou považovány za abstraktní kresby nesymbolické povahy. Pacient se dívá na každou kartu po dobu 10 sekund, poté je mu karta odebrána a on kreslí, co si zapamatoval.

3. *Reakční časy na vizuální a auditivní podněty* měří reakční čas na vizuální a auditivní podněty v sekundách. Pacient reaguje stiskem klávesy na objevení se hvězdičky na monitoru počítače nebo na daný zvukový podnět.

4. *Škála aktuální paměti* je sebehodnotící škála, obsahující různé výroky, které se týkají průběhu zapamatování či zapominání (20). Nezjišťuje tedy objektivní paměťový výkon, nýbrž subjektivní hodnocení úrovně vlastní paměti. U každého výroku pacient určí na pětistupňové hodnotící škále intenzitu, která nejlépe odpovídá jeho stavu.

5. *Wechslerova paměťová škála* hodnotí objektivně úroveň paměťových schopností (15). Na jejím základě je možno dospět k tzv. *paměťovému kvocientu* (memory quotient - MQ), který je srovnatelný s IQ (intelligence quotient).

6. *Test slovní fluence (verbal fluency test - VFT)* hodnotí slovní plynulost a také verbální pracovní paměť. Úkolem pacienta je v časovém limitu jedné minuty vymyslet co nejvíce slov začínajících na dané písmeno (17).

7. *Wisconsinký test třídění karet (WCST)* hodnotí úroveň vyšších exekutivních funkcí (6). Je považováno



ván za měřítko „*exekutivních, výkonových funkcí*“, které znamenají schopnost rozvinout a zdržet vhodnou, problém řešící strategii, i přes měnící se podnětové podmínky tak, aby bylo dosaženo určitého cíle. Řešení vyžaduje schopnost strategického plánování, organizaci zkoumání, využití zpětné vazby a modulování odpovědi na podněty. Na rozdíl od jiných hodnocení abstraktních rozumových schopností, WCST odhaluje i zdroj specifických obtíží při řešení úkolu. WCST se skládá ze čtyř podnětových karet a 128 odpovědových (response) karet, na kterých jsou obrázky různých tvarů, barev a počtu obrázků. Principem tohoto testu je přiřkládání odpovědových karet k jedné ze čtyř podnětových. Pacient neví, podle jakého kritéria má karty třídit. Je mu pouze řečeno, zda kartu přiřadil správně nebo špatně. Jakmile pacient přiřadí správně po sobě jdoucích deset karet, je princip třídění náhle změněn a pacient musí hledat novou strategii.

8. *Ravenovy progresivní matrice* jsou neverbálním testem inteligence. Jedná se o homogenní názorovou zkoušku abstraktní tvarové percepce a dedukce. Hodnotí schopnost nazírat na určité tvary, chápat jejich povahu, jejich vzájemné vztahy a uplatňování logického myšlení (19). Úroveň intelektu je důležitá pro objektivní posouzení výkonových funkcí pomocí WCST.

#### **Základní charakteristika nemocných s depresí**

Kognitivní funkce byly vyšetřeny u tří nemocných s depresí, kteří byli hospitalizováni na Psychiatrické klinice Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice v Brně. U všech nemocných byla diagnostikována útlumová forma deprese, následně byli léčeni milnacipranem v konečné dávce 100 mg pro die (u druhého nemocného v kombinaci s lithiem, jinak se jednalo o monoterapii). Snažili jsme se dosáhnout co největší homogenity souboru. Před a po čtyřtýdenní antidepressivní léčbě byla hodnocena úroveň námi sledovaných kognitivních funkcí (kromě zjišťování intelektové úrovně - Ravenovy progresivní matrice které se provádělo pouze jednou a všichni probandí měli intelektové funkce nadprůměrné) a současně byla také hodnocena klinická symptomatologie pomocí škály HAMD (Hamiltonova škála deprese) (5).

*První pacient je ročník 1954*, vyučil se obráběčem kovů. Pracoval ve svém oboru až do roku 2001, kdy získal ID z psychiatrické indikace. Je ženatý, své manželství považuje za harmonické. Po tělesné stránce se s ničím neléčí, *abusus* označuje za bezvýznamný, psychiatrickou hereditu v rodině neuvádí. Byl přijat k hospitalizaci pro druhou epizodu rekurentní depresivní poruchy podle MKN-10 (Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize). Onemocnění trvá od roku 2000, délka nynější epizody je čtyři měsíce.

Před hospitalizací byl neúspěšně ambulantně léčen mirtazapinem.

*Druhý pacient je ročník 1951*, má vysokoškolské vzdělání v technickém směru. Pracuje jako inženýr. Je ženatý, své manželství hodnotí jako šťastné. Po tělesné stránce se léčí pro mnohočetný myelom, v roce 2002 úspěšně absolvoval autotransplantaci kostní dřeně. *Abusus* považuje za bezvýznamný. Stran psychiatrické hereditu jsou významné sebevraždy otce a bratra. Byl přijat k hospitalizaci pro čtvrtou depresivní epizodu v rámci bipolární afektivní poruchy podle MKN-10. Onemocnění trvá od roku 1992, v roce 1996 došlo k přemysku depresivní epizody do hypománie. V ambulantní psychiatrické péči byl dlouhodobě stabilizován na lithiu. Pro rozvoj současné epizody deprese trvající po dobu tří měsíců byl přidán bez úspěchu fluoxetin.

*Třetí pacient je ročník 1952*, absolvoval vysokou školu ekonomickou. Pracuje jako správce počítačové sítě. Je dvakrát rozvedený, žije sám. Po tělesné stránce se léčí pro hypertenzi. Byl přijat k hospitalizaci pro depresivní epizodu podle MKN-10. Onemocnění trvá po dobu pěti měsíců, ambulantně byl neúspěšně léčen fluoxetinem. V souvislosti s rozvojem depresivního onemocnění připouští v posledním měsíci zvýšenou konzumaci alkoholu, asi jeden litr vina denně. Stran psychiatrické hereditu jsou významné sebevraždy sestry a strýce.

Z důvodu snahy o co nejvýstižnější popis dat jsme výsledky vyjádřili v mediánech s uvedenou minimální a maximální hodnotou. Vzhledem k počtu nemocných se pochopitelně nejedná o statistickou analýzu, nýbrž jen o deskriptivní popis.

#### **Účinnost léčby našich nemocných z pohledu HAMD**

Závažnost deprese u všech třech nemocných před léčbou byla podle HAMD v mediánech 32 (min. 30, max. 33). Faktor číslo 5 této škály, který specificky hodnotí psychomotorický útlum, dosáhl v mediánech hodnoty 10 (min. 10, max. 11). Po léčbě celkové skóre HAMD pokleslo o 87,5% na hodnotu mediánu 4 (min. 3, max. 6), stejně tak i ukazatel psychomotorického útlumu, který se snížil o 90% na hodnotu mediánu 1 (min. 1, max. 2). Z výše uvedeného jednoznačně vyplývá, že všechny nemocné lze považovat za plně respondéry na léčbu.

#### **Kognitivní deficit u deprese a naše vlastní zkušenosti**

Z vyšetření nemocných jsme pomocí neuro-psychologických testů získali následující profil kognitivních funkcí. Intelektová úroveň byla před i po léčbě mírně nadprůměrná (IQ: medián: 115, min. 113, max. 139). Je ale známým faktem, že námi použitý inteligenční test při věkové korekci nadhodnocuje. Psychomotorické tempo před léčbou dosahovalo výrazně defektní úrovně (medián: 1013, min. 337, max. 1092). I když léčba vedla k výraznému zlepšení, přesto nebylo dosaženo úrovně normy a psychomotorické tem-



po zůstává nadále mírně podprůměrné (medián: 1515, min. 555, max. 1622). Podprůměrná úroveň cílené koncentrace pozornosti zůstala během celého sledování bez podstatnějších změn (medián: 51, min. 7, max. 70). Objektivní hodnocení paměťových funkcí bylo před léčbou výrazně podprůměrné (MQ: medián: 94, min. 81, max. 104), po léčbě se upravilo do normy (MQ: medián: 110, min. 94, max. 124). Stejný trend byl pozorován i při subjektivním hodnocení paměti nemocnými. Vizuální reakční čas se v průběhu léčby mírně zlepšil z úrovně defektní (medián: 37, min. 28, max. 38) na podprůměrnou (medián: 24, min. 21, max. 35), zatímco auditivní zůstal po celou dobu podprůměrný (medián: 27, min. 20, max. 31). Výkon v testu slovní plynulosti byl před léčbou defektní (medián: 36, min. 21, max. 56). Po léčbě bylo zaznamenáno podstatné zlepšení, které ale nedosahovalo stanovené normy pro standardní populaci (medián: 50, min. 50, max. 53). Pomocí WCST jsme u nemocných prokázali středně těžké poškození vyšších exekutivních funkcí. Během léčby byl naznačen jednoznačný trend k postupnému zlepšování, které však nedosáhlo úrovně normy. U našich nemocných po čtyřech týdnech léčby a navzdory dosažené klinické remisi i na-

dále přetrvávalo lehké poškození vyšších exekutivních funkcí.

## SHRnutí A Závěr

Sestavili jsme baterii neuropsychologických testů, pomocí které jsme vyšetřovali úroveň kognitivních funkcí u nemocných s útlumovou formou deprese. Během čtyřtýdenního sledování dosáhli všichni nemocní při léčbě milnacipranem úplné remise. Ve shodě s literaturou jsme prokázali u depresivní poruchy přítomnost kognitivního deficitu. Úspěšná léčba vedla zejména k úpravě psychomotorického tempa a paměťových funkcí, naznačen byl i trend ke zlepšení původně narušených vyšších exekutivních funkcí. Námi získané výsledky lze u depresivní poruchy považovat za příspěvek k potvrzení přítomnosti kognitivního deficitu. Z našich dosavadních zkušeností vyplývá, že zhoršení kognitivních funkcí u nemocných s depresí přetrvává i v době, kdy je již z klinického hlediska považujeme za respondéry, tedy v čase úplné remise. Domníváme se tedy, že sledování úrovně kognitivních funkcí u deprese by nemělo být opomíjeno, protože právě kognitivní deficit je pravděpodobně tím faktorem, který významně omezuje sociální i pracovní fungování našich pacientů.

## LITERATURA

- Amado-Boccaro, I., Danion, J.: Incidence cognitive des antidépressifs. *L'Encéphale*, 20, 1994, pp. 215-222.
- Bazin, N., Perruchet, P., De Bonis, R. et al.: The dissociation of explicit and implicit memory in depressed patients. *Psychological Medicine*, 24, 1994, pp. 239-245.
- Beats, B. C., Sahakian, B. J., Levy, R.: Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. *Psychological Medicine*, 26, 1996, pp. 591-603.
- Benton, A. L., Varney, N. R., Hamsher, K.: Visuospatial judgement: a clinical test. *Arch. Neurol.*, 35, 1978, pp. 364-367.
- Filip, V., Sikora, J., Maršálek, M., Jiráček, R., Pačt, I.: Praktický manuál psychiatrických posuzovacích stupnic. Psychiatrické centrum Praha, 1997.
- Heaton, R. K., Chelune, G. J. et al.: WCST manual - revised and expanded. *Psychological Assessment Resources, Inc.*, 1981.
- Hindmarch, I.: Psychomotor function and psychoactive drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 10, 1980, pp. 184-209.
- Hindmarch, I.: Behavioural toxicity of antianxiety and antidepressant agents. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.*, 14, 1999, pp. 137-141.
- Hindmarch, I., Rigney, U., Stanley, N., Briley, M.: Pharmacodynamics of milnacipran in young and elderly volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 49, 2000, pp. 118-125.
- Kessing, L. V.: Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychological Medicine*, 28, 1998, pp. 1027-1038.
- Kuruc, J., Senka, J., Čečer, M.: Bourdonova škála. Příručka. Psychodiagnostické a didaktické testy, n.p. Bratislava, 1972.
- Moreaud, D., Naegle, B., Chabannes, J. P. et al.: Frontal lobe dysfunction and depressive state: relation to endogenous character of depression. *Encéphale*, 22, 1996, pp. 47-51.
- Paradiso, S., Lambert, G. J., Garvey, M. J. et al.: Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 185, 1997, pp. 748-754.
- Peselow, E. D., Corwin, J., Fieve, R. R. et al.: Disappearance of memory deficits in outpatient depressives responding to imipramine. *Journal of Affective Disorders*, 21, 1991, pp. 173-183.
- Preiss, J., Kolinová, M., Zvárová, J.: Epilepsie a paměť, korelace Wechslerovy paměťové škály s 13 klinickými proměnnými. *Čs. psychologie*, 1993, 2, s. 146-160.
- Preiss, M.: Verbální fluence, metoda vyšetření poškození mozku u dětí a dospělých. *Čs. Psychol.*, 1997, 3, s. 244-249.
- Preiss, M. et al.: Test verbální fluence - Voditko pro všeobecnou dospělou populaci. *Psychiatrie*, 6, 2002, s. 2.
- Puozzo, Ch., Panconi, E., Deprez, D.: Pharmacology and pharmacokinetics of milnacipran. *International Clinical Psychopharmacology*, 17, 2002, pp. 25-35.
- Raven, J.: Guide to using Progressive Matrices. Lewis and Co., Ltd., London, 1938.
- Ruisel, I., Müllner, J., Farkaš, G.: Škála aktuální paměti. Příručka. Psychodiagnostické a didaktické testy, n.p. Bratislava, 1986.
- Sternberg, D. E., Jarvik, M. E.: Memory functions in depression. *Archives of General Psychiatry*, 33, 1976, pp. 219-224.
- Trichard, C., Martinot, J. L., Alagille, M. et al.: Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed inpatients: a longitudinal neuropsychological study. *Psychological Medicine*, 25, 1995, pp. 79-85.

Dodáno redakci: 3. 3. 2003

Po skončení recenzního řízení: 25. 8. 2003

Mgr. Hana Kučerová  
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: hkucerova@email.cz

Ve středu našeho výzkumného zájmu později i nadále zůstávala málo probádaná problematika kognitivního narušení u nemocných depresivní poruchou. Ve velmi úzké spolupráci s pražskými kolegy jsme pokračovali ve výzkumu, podařilo se nám společně získat relativně velký počet pacientů s depresivní poruchou ve fázi remise (N=97) a také velký kontrolní soubor. Pacienti byli škálováni adekvátními psychiatrickými škálami a administrována byla všem stejná baterie neuropsychologických testů postihující hlavní domény kognitivních funkcí. Mapovány byly také všemožné intervenující proměnné, které by mohly kognitivní funkce jakýmkoli způsobem ovlivňovat (např. fakt hospitalizace; demografické údaje; délka trvání nemoci; to, zda nemocní byli aktuálně na antidepresivní medikaci či ne; atd....)

Pokud stručně shrneme výsledky této rozsáhlé studie, tak se ukázalo, že:

- fakt hospitalizace nemá větší vliv na kognitivní výkonnost. Výsledky obou skupin, hospitalizovaných a nikdy nehospitalizovaných nemocných aktuálně v remisi, byly v podstatě srovnatelné a obě tyto skupiny měly výsledky horší než kontrolní skupina. Narušení kognitivních funkcí jsme našli u 34% hospitalizovaných a v průměru u 20% nikdy nehospitalizovaných nemocných;
- i přes fakt, že se nemocní nacházeli v klinicky bezpříznakovém období, tedy v remisi depresivního onemocnění, oproti kontrolnímu souboru vykazovali narušení pozornosti, exekutivních funkcí a verbální paměti. Nalezena byla jistá korelace mezi depresivní symptomatologií a úrovní pozornosti a oddáleného verbálního vybavení u celého souboru – vyšší úroveň depresivní symptomatologie byla spojena s nižším kognitivním výkonem, tato korelace ale nebyla nalezena u individuálního měření. Nalezený deficit v pozornosti a v oddáleném verbálním vybavení by tedy mohl sloužit jako indikátor depresivní poruchy u ambulantních pacientů;
- nemocní s depresivní poruchou (bez ohledu na fakt, zda byli nebo nebyli aktuálně medikováni) měli horší výkony ve srovnání s kontrolami, a i po korekci pro subjektivní míru deprese zůstal deficit v oddáleném vybavení signifikantní. Výsledky naznačily, že právě deficit ve verbální paměti u pacientů s unipolární depresivní poruchou v remisi by mohl být považován za „trait marker“ tohoto onemocnění.

Preiss M, **Prikrylova Kucerova H**, Lukavsky J, Sos P. Cognitive deficits in hospitalized and never hospitalized remitted unipolar depressive patients. *Eur J Psychiatry*. 2010; 24 (3): 129-135. IF=0,4652

Preiss M, **Prikrylova Kucerova H**, Lukavsky j, Stepankova H. Cognitive deficits in euthymic phase of unipolar depression. *Psychiatry Research*. 2009; 169: 235-239. IF=2,666

Preiss M, **Kucerova H**, Stepankova H, Sos P, Lukavsky J, Kawaciukova R. Cognitive deficits in unipolar depression during remission – Auditory Verbal Learning Test findings. *Psychiatrie*. 2007; 11 (suppl. 3): 79-83.

Autorský podíl: 30 %



## Short report

**Keywords:** Hospitalization; Major depressive episode; Remission; Cognitive function; Course of illness; Outcome.

# Cognitive deficits in hospitalized and never hospitalized remitted unipolar depressive patients

**Marek Preiss\***  
**Hana Kucerova\*\***  
**Jiri Lukavsky\*\*\***  
**Petr Sos\***  
**Hana Stepankova\***  
**Radka Cermakova\***

\* Prague Psychiatric Center

\*\* The Faculty Hospital Brno, Brno

\*\*\* Academy of Sciences, Prague

CZECH REPUBLIC

---

**ABSTRACT – Background and Objectives:** Little is known about the differences between patients managing depression on an outpatient basis as compared with hospitalized ones. This study investigated the performance of attention, executive function and verbal memory during remission from unipolar depressive episodes and compare patients with and without history of hospitalization.

**Methods:** The sample of participants who had undergone one or more hospitalizations (hospitalized, N = 46) as well as in a sample without hospitalization (never hospitalized, N = 46) and controls (N = 92) were used. The Auditory Verbal Learning Test (AVLT) and the Trail Making Test (TMT) were administrated to test this hypothesis.

**Results and conclusion:** The hospitalized sample had similar results in all four neuropsychological variables in comparison with the never hospitalized group, and both groups had some lower results in comparison with controls. In comparison with the controls, hospitalized sample had mean cognitive deficits of 34% (28-41%), the never hospitalized group had a mean of 20% (21-35%). Contrary to previous reports we have found no meaningful differences between the two patient groups.

---

Received: 20 April 2009

Revised: 4 January 2010

Accepted: 9 February 2010

## Introduction

Major depression is a prevalent and disabling disorder with high rates of recurrence and chronicity<sup>1-2</sup>. Cognitive impairment is likely to be a key factor affecting the subject's ability to function occupationally<sup>3-6</sup>. The "therapeutic" aspects of mental hospitalization are generally taken for granted, and are usually considered to comprise protection, separation from a potentially pathogenic environment, and positive contact between patients and staff<sup>7</sup>.

Kessing<sup>8</sup>, who studied patients with primary affective disorders who had undergone hospitalization for depression, mania or a recurrent episode, and with no further admissions or with 2 more additional admissions, found that cognitive impairment appears to increase with the increasing number of episodes a patient has experienced. On the other hand, patients with a history of more than one hospitalization did not show any differences compared to patients experiencing their first hospitalization on most of the neuropsychological tests and clinical variables<sup>9</sup>. We might think that impaired cognitive performance in hospitalized patients relates to the fact that people with more severe symptomatology are hospitalized. The patients with a history of hospitalization had worse results than those without such a history<sup>10-11</sup>. Neuropsychological assessment is an ideal strategy for obtaining collaborative data in a psychiatric population due to the presumed absence of self-report bias<sup>12</sup>. We assumed that remitted patients who were previously hospitalized

would demonstrate worse impairment of attention, memory and executive function in comparison to those remitted patients who had never been hospitalized.

## Material and Methods

### Sample

The study was conducted with 92 unipolar depressive outpatients (42 men and 50 women; Table 1 and 2). All the patients met the criteria for formerly having major depressive disorder according to ICD-10. All patients were in a remitted state at the time of testing. Remission was defined as a period of at least 2 months during which the subject functioned well (subjectively according to the patient and objectively according to their psychiatrist) and the MADRS on the day of study < 12. Patients were divided into two groups: never hospitalized (N = 46) or hospitalized (N = 46). Controls were recruited from the general population and they were matched for age, gender and education with the test groups (Table 1).

Individuals with mental retardation (IQ < 70 according to subtest Information from WAIS-R, scale score 6 and lower), dementia, substance abuse/dependence, neurological disorders or clinical/laboratory indications of a severe organic disease, actual or prior bipolar I or II were not counted. Written consent was obtained and the study was approved by the Ethical Regional Committee for Medicine of Prague Psychiatric Center.



Table 1  
Family and occupational status in patient's group

	Hospitalized	%	Never hospitalized	%
<b>Family status</b>				
Single	6	13	11	24
Married	31	67	23	50
Divorced	7	15	10	22
Widow/er	2	4	2	4
<b>Occupation</b>				
Partially disabled	6	0	5	11
Partially disabled + employed	6	13	1	2
Unemployed	0	0	0	0
Maternity leave	1	2	2	4
Household	0	0	2	4
Student	1	2	3	7
Fully disabled	0	0	1	2
Old age pension	1	2	1	2
Entrepreneur	10	22	6	13
Employee	27	59	23	50
Rehabilitation	0	0	2	4

## Methods

All subjects were given a battery of short neuropsychological tests (Table 3). Traditional neuropsychological criteria for cognitive impairment would identify those individuals who performed better than 1 SD below the healthy control mean as "unimpaired"<sup>13-14</sup>.

## Results

As can be seen in Table 2, groups were well matched. The number of hospitalizations was rather small in the hospitalized group ( $M = 1.9$ ,  $SD = 1.0$ ; maximum 5 hos-

pitalizations). On average, hospitalized patients had been hospitalized 4 years prior ( $M = 4.2$ ,  $SD = 3.9$ ). The mean duration of illness was 17.8 years in the hospitalized group and 12.3 in never hospitalized group. The average age of the first depressive episode was 29.4 resp. 29.6 years. The mean number of depressive episodes was subjectively 2.9 vs. 2.4 and according to medical records 2.5 vs. 1.8.

Performance of both groups is presented in Table 4. Mean  $z$ -scores of patients and controls are seen in Table 5. In comparison with the controls, all mean  $z$ -scores for the depressive groups are lower. The hospitalized sample had cognitive deficits in the AVLT Trial (28%), in AVLT delayed recall (35%), in the

Table 2  
Basic demographic and treatment details (means with SD in parentheses)

	Hospitalized (N = 46)	Never Hospitalized (N = 46)	Controls (N = 92)	p
Age	47.3 (10.4)	43.5 (13.0)	46.2 (12.0)	ns.
Education*	8.3 (2.2)	8.7 (2.1)	8.5 (2.1)	ns.
Gender (Male/Female)	25/21	17/29	45/50	ns.
BDI-II	11.8 (6.9)	11.3 (7.2)	6.3 (5.7)	< 0.001*
Information from WAIS-R	23.3 (0.3)	23.8 (0.3)	23.5 (0.2)	ns.
MADRS	4.3 (3.0)	4.5 (3.2)		ns.
Number of hospitalizations	1.9 (1.0)	0		ns.
Duration of illness (years)	17.8 (9.5)	12.3 (17.6)		ns.
Period since last hospitalization (years)	4.2 (3.9)	—		ns.
Age when first depressive episode	29.4 (9.7)	29.6 (13.7)		ns.
Number of depressive episodes (subjectively)	2.9 (1.5)	2.4 (1.0)		ns.
Number of depressive episodes (according to medical records)	2.5 (1.1)	1.8 (1.0)		.002
Psychiatric medication yes/no	38/8	32/10		ns.
Type of medication	TCA 30%	TCA 25%		
	SSRI 65%	SSRI 75%		
	Mirtazepin 19%	Mirtazepin 11%		
	Other antidepressives 14%	Other antidepressives 4%		

\* Both depressive groups differ from controls.

\*\* Education was based on 12-point scale.

Table 3  
Neuropsychological screening battery

<b>Memory</b>
<b>Auditory Verbal Learning test</b>
The Auditory Verbal Learning test is a 15-word learning task which was repeatedly (5 times) read to the subjects. The sums of all the correctly recalled words from first five trials as well as the sum of words recalled in the delayed recall trials (after 30 minutes) were used as memory variables. The test was proved to be valid in other studies on depression and Czech validated version of the test was used.
<b>Attention</b>
<b>Trail Making test (part A)</b>
The Trail Making test, part A, is a valid and commonly used test to assess attention and psychomotor speed. Part A consists of encircled numbers from 1 to 25 randomly spread across a sheet of paper. The objective of the test is for the subject to connect the numbers 1-25 in sequence as fast as possible. Validated Czech version of the test was used.
<b>Executive functions</b>
<b>Trail Making test (part B)</b>
Part B is more complex than part A because it requires the subject to order numbers and letters in an alternating pattern (1-A-2-B-3-C, etc.) in the shortest possible time. The Trail Making test, part B, is a valid and commonly applied test to gauge cognitive flexibility. In this test a connecting line is drawn as rapidly as possible for letters and numbers in an ascending sequence. The Trail Making Test, especially Trail B, is a good predictor of brain impairment. Validated Czech version of the test was used.

Table 4  
Differences between patients and controls in neuropsychological tests (Mean, SDs, p-levels; compared ANOVA, Tukey HSD post hoc test)

	Hospitalized	Never hospitalized	Controls
AVLT Trial 1-5	52.8 (9.1)	52.6 (8.0)	55.3 (8.2)
AVLT delayed recall	10.2 (2.7)*	10.5 (2.9)*	11.2 (2.8)
Trail Making Test, part A	36.9 (11.2)9*	34.3 (12.4)	32.5 (9.9)
Trail Making test, part B	78.9 (24.3)	69.4 (26.2)	69.5 (26.1)

\* Differ from controls ( $p < .01$ ).

Table 5  
Z-scores for both patients groups

	Hospitalized		Never hospitalized	
	Mean z- score	SD	Mean z-score	SD
AVLT 1-5	-0.30	1.10	-0.33	0.97
AVLT delayed recall	-0.59	0.84	-0.52	0.98
Trail Making test, part A	-0.86	1.20	-0.38	1.37
Trail Making test, part B	-0.39	0.82	-0.07	0.98



Trail Making Test, part A (41%), and in Trail Making test, part B (30%). The never hospitalized sample demonstrated signs of cognitive deficit in the AVLT Trial (33%), in the AVLT delayed recall (35%), in the Trail Making Test, part A (22%), and in the Trail Making test, part B (21%). In total, 34% of the hospitalized sample had cognitive deficits, and 20% of the never hospitalized sample presented the same deficiencies ( $p = 0.134$ ).

## Discussion

The hospitalized sample did not have worse results in any from 4 neuropsychological tests compared to the never hospitalized sample. The only statistically significant difference in comparison with controls was in the Trail Making test, part A, with worse performance found in the hospitalized sample and in AVLT delayed recall for both depressive samples.

Both depressive samples had significantly higher levels of subjective depressiveness according to the BDI-II in comparison with controls. These results may suggest that certain residual depressive symptomatology may affect performance in neuropsychological tests. This may be true despite the fact that no relationship between neuropsychological tests and BDI-II/MADRS was proven, besides the correlation between the MADRS and TMT-B scores ( $r = -0.33$ ,  $p = 0.001$ ).

In our data, we did not find a relationship between the number of hospitalizations and the subjectively reported depressive episodes as well as cognitive performance for separate groups, but for the whole sample of depressive patients this link was found ( $r = -0.27$ ,  $p = 0.008$  and  $-0.33$ ,  $p = 0.003$ ). Some negative effects of repeated depressive episodes

were found in one of the four neuropsychological measures. These findings are and have been considered controversial in older studies<sup>15</sup>. Other studies and papers have also failed to find differences between first and recurrent episodes<sup>16</sup>.

The performance of both depressive groups is below the mean scores of the controls, but does not exceed 66% in the hospitalized sample and 80% in the never hospitalized sample, -1 SD below the mean of controls. Level of cognitive deficits varied in hospitalized sample from 28-41% and in never hospitalized from 21-35%. According to Gauss curve, in this range should be about 15.86% patients.

## Acknowledgements

Funding for this study was provided by MŠMT 1M0517.

## References

1. Ayuso-Mateos JL, Vázquez-Barquero JL, Dowrick C, Lehtinen V, Dalgard OS, Casey P, et al. Depressive disorders in Europe: Prevalence figures from the ODIN group. *Brit J Psychiat* 2001; 179: 308-316.
2. Marvel CHL, Paradiso S. Cognitive and neurological impairment in mood disorders. *Psychiatric Clinics of North America* 2004; 27: 19-36.
3. Hirschfeld RMA. Long-term nature of depression. *Depress Anxiety* 1998; 7: 1-4.
4. Ormel J, Oldehinkel AJ, Nolen WA, Volleberg W. Psychosocial disability before, during, and after a major depressive episode. *Arch Gen Psychiat* 2004; 61: 387-392.
5. Basso MR, Bornstein RA. Neuropsychological deficits in psychotic versus nonpsychotic unipolar depression. *Neuropsychology* 1999;13:69-75.

6. Thase ME. Defining remission in patients treated with antidepressants. *J Clin Psychiat* 1999; 60: 3-6.
7. Zaslave MO, Ungerleider T, Fuller M. How psychiatric hospitalization helps: Patient views v.s. staff views. *J Nerv Ment Dis* 1966; 142: 568-576.
8. Kessing LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol Med* 1998; 28: 1027-1038.
9. Harvey PO, Bastard G, Pochon JB, Levy R, Allinaire JF, Dubois B, et al. Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depression. *J Psychiat Res* 2004; 38: 567-576.
10. Elliott R, Sahakian BJ, McKay AP, Herrod JJ, Robbins TW, Paykel ES. Neuropsychological Impairments in Unipolar Depression: The Influence of Perceived Failure on Subsequent Performance. *Psychol Med* 1996; 26: 975-989.
11. Purcell R, Maruff P, Kurios M, Pantelis C. Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychol Med* 1997; 27: 1277-1285.
12. Fleming SF, Blasey Ch, Schatzberg AF. Neuropsychological correlates of psychotic features in major depressive disorders: A review and meta-analysis. *Psychiat Res* 2004; 38: 27-35.
13. Bryson GJ. Differential rate of neuropsychological dysfunction in psychiatric disorders: Comparison between the Halstead-Reitan and Luria-Nebraska batteries. *Percept Mot Skills* 1993; 76: 305-306.
14. Ballard C, Stephens S, Kenny RA, Tovee KM, O'Brien J. Profile of Neuropsychological Deficits in Older Stroke Survivors without Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 16: 52-56.
15. Austin MP, Mitchell P, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression. Possible implications for functional neuropathology. *Brit J Psychiat* 2001; 178: 200-206.
16. Oldenbinkel AJ, Berg MD, Bouhuys AL, Ormel J. Do depressive episodes leads to accumulation of vulnerability in the elderly? *Depress Anxiety* 2003;18: 67-75.

Address for correspondence:

Marek Preiss  
 Prague Psychiatric Center  
 Ustavni 91, Praha 8-Bohnice, 181 03, Czech Republic  
 Tel.: 420 266 003 338  
 Fax: 420 266 003 366  
 E-mail: preiss@pcp.lf3.cuni.cz





## Cognitive deficits in the euthymic phase of unipolar depression

Marek Preiss<sup>a,\*</sup>, Hana Kucerova<sup>b</sup>, Jiri Lukavsky<sup>a,c</sup>, Hana Stepankova<sup>a</sup>, Petr Sos<sup>a</sup>, Radka Kawaciukova<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Prague Psychiatric Center, Praha, Czech Republic

<sup>b</sup> The Faculty Hospital Brno, Brno, Czech Republic

<sup>c</sup> Institute of Psychology, Academy of Sciences, Praha, Czech Republic

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 1 November 2007

Received in revised form 2 June 2008

Accepted 24 June 2008

#### Keywords:

Major depressive episode

Remission

Cognitive function

Course of illness

Outcome

### ABSTRACT

Although neuropsychological deficits have been reported in patients with major depressive disorder (MDD) during an acute episode, relatively little is known about the persistence of these deficits in remission. This study investigated the performance of attention, executive function and verbal memory during remission from unipolar depressive episodes. We tested the hypothesis that outpatients do not differ in cognitive variables from controls. We did this using a well-defined outpatient sample, consisting of medicated and unmedicated patients, with a history of MDD. Ninety-seven subjects with MDD in remission ranging from young to old were compared with 97 healthy control subjects. Both samples were balanced for age, gender, and education levels. The Auditory Verbal Learning Test (AVLT) and the Trail Making Test (TMT) were used. Patients with remitted MDD, in comparison with controls, were impaired on tasks of attention, executive function and verbal memory. The individual level of depressive symptoms was not related to the cognitive performance. Small- to medium-sized significant correlations exist between cognitive test variables (as represented by Trail Making B and AVLT delayed recall) and level of depressive symptomatology (as measured by MADRS or BDI-II) in the total sample, indicating that higher levels of depressive symptomatology are associated with lower cognitive function. These findings suggest deficits in attention and delayed verbal recall can serve as an indicator for MDD in outpatients.

Crown Copyright © 2008 Published by Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Major depression is a chronic and disabling disorder with high rates of recurrence. Depressive disorders are highly prevalent worldwide (Ayuso-Mateos et al., 2001); in Europe about 8.56% of the population suffers from major depression. Achieving complete remission should be the standard of care in optimal pharmacotherapy (Thase, 1999). However, there are different definitions of remission – according to a consensus conference in 1988, remission was defined as a relatively brief period during which the individual is asymptomatic. It is strongly recommended (Hamilton and Abramson, 1983) that cognition during the period of symptomatic remission be assessed not only when the subjects are discharged from the hospital but also after subjects have returned to their natural environments.

Cognitive impairment associated with major depressive disorder may be a key factor affecting the subject's ability to function occupationally. Depressive patients in remission have been found to lose much occupational productivity. The average number of productive hours lost was considerably higher for patients with major depressive disorder (MDD), followed by patients in partial remission of major depression and dysthymia (Stewart et al., 2003). This evidence

suggests that functioning may be impaired long before and long after the major depression episode (Hirschfeld, 1998; Ormel et al., 2004). Accumulated evidence suggests that neuropsychological deficits represent a key symptom of depression (Basso and Bornstein, 1999).

An extensive body of research demonstrates that cognitive deficits that accompany mood disorders during hospitalization are reversible following successful antidepressant treatment (Neu et al., 2005; Deuschle et al., 2004). On the other hand, patients with a history of an affective disorder have been found to have residual deficits that persist even when they are considered to be fully recovered (Chamberlain and Sahakian, 2004; Reppermund et al., 2007). The extent to which dysfunction persists after remission and the factors contributing to this persistence remain uncertain (Neu et al., 2005). Some authors report improvement of cognitive performance after remission from depression, while others do not (Reischies and Neu, 2000; Neu et al., 2005; Williams et al., 2000). The question whether cognitive deficits in depression are reversible with the remission of depression is crucial for some neuroscientific models of depression. These models include hippocampal damage (Neumeister et al., 2004; Neumeister et al., 2005) or subcortical and basal ganglia lesions (Reischies and Neu, 2000). Moreover these findings may help to design a cognitive rehabilitation program specifically for this patient group.

In MDD patients, a consistent and specific profile of neuropsychological abnormalities has not been established. It remains unclear whether cognitive disturbances persist beyond the symptomatic

\* Corresponding author, Prague Psychiatric Center, Ustavov 91, Praha 8–Bohnicka, 181 03, Czech Republic. Tel.: +420 266003338; fax: +420 266003366.  
E-mail address: [preiss@pcp.f3.cunl.cz](mailto:preiss@pcp.f3.cunl.cz) (M. Preiss).

phase of MDD. Only a small number of studies have compared the performance of subjects who have recovered from depression with that of similar controls (Austin et al., 2001), especially in outpatients who function relatively well in their environments. For example, Weiland-Fiedler et al. (2004) studied middle-aged, unmedicated, discharged patients with unipolar MDD in comparison with control subjects. The results suggest ongoing neurocognitive deficits during the remission of the illness. These deficits were prominent in tests of sustained attention, and more subtle deficits were found in the mnemonic and strategic aspects of working memory. Such deficits also impaired psychomotor functioning. Paradiso et al. (1997) found cognitive deficits in hospitalized patients during the euthymic phase of chronic unipolar depression in visual-motor sequencing, executive function and memory. Another study found that patients with MDD performed more poorly in tests of attention and executive functions than the control subjects (Paelecke-Habermann et al., 2005). Kessing (1998) found cognitive impairment to be associated with the number of affective episodes experienced. On the other hand, Biringer et al. (2005) found that recovery from major unipolar depression was accompanied by many aspects of executive function returning to normal levels. According to these authors, neuropsychological deficits are reversible in recurrent unipolar depression. They found an improvement in executive functions in young depressive patients in remission (both medicated and non-medicated) in accordance with the improvement of depressive symptoms. During remission, depressive symptoms were 0.24 S.D. below levels in control subjects. These authors use their results as an argument for the model in which depression-related changes in executive functions are reversible upon recovery.

Most studies conducted during the hospitalization of younger patients found early improvements of cognitive functioning concurrent with decreases in symptoms during pharmacological treatment (Mandelli et al., 2006). On the contrary, older patients with cognitive deficits during hospitalization had a high probability of still being impaired 1 year (Bhalla et al., 2006). Some authors found that about one third of depressive patients score at an impaired level (Reischies and Neu, 2000). All together, most studies support the hypothesis that cognitive deficits exist in patients in unipolar depression during periods of remission. Kessing (1998), who summarizes older studies of cognitive deficits in unipolar depression or mixed unipolar and bipolar patients, describes 11 other studies that mention contradictory reports.

Previous studies have some methodological limitations, e.g. relatively small subject sample sizes (Weiland-Fiedler et al., 2004; Biringer et al., 2005; Marcos et al., 2005; Neu et al., 2005; Paelecke-Habermann et al., 2005); they analyzed patients during hospitalization and not while patients were residing in their natural environments (Reischies and Neu, 2000) or they combined unipolar and bipolar samples (Mandelli et al., 2006). This last limitation is crucial because patients with unipolar and bipolar disease should not be studied as having a unitary disorder (Paradiso et al., 1997).

The present study investigated performance of attention, executive function and memory during remission from a unipolar depressive episode in a well-defined outpatient sample functioning in their natural environment. Specifically, we tested a hypothesis that outpatients do not differ in cognitive variables from matched controls.

## 2. Methods

### 2.1. Sample

The study was conducted with 97 unipolar depressive outpatients (46 men and 51 women; Tables 1 and 2) from the Clinic of Prague Psychiatric Center and Psychiatric Clinic of Brno-Bohunice, Czech Republic. The mean age of the participants was 46.3 years (S.D. = 12.1; range 22–72). Among the total sample, 47 participants had a history of only outpatient treatment, 50 were hospitalized one or more times (maximum 5 hospitalizations). All of the patients met the criteria for former major depressive disorder according to ICD-10. The diagnosis was performed by the attending

physician. All of the patients were in a state of remission at the time of testing. Remission was defined as a period of at least 2 months during which the subject functioned well (subjectively according to the patient and objectively according to his/her psychiatrist) and the MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) score was below 12. On the day of study, all patients were given the MADRS. The mean MADRS score was 4.4 (S.D. = 3.0). Guidelines defining remission state that the score should be between 0 and 12. For all patients, information about their previous course of illness was carefully extracted from their individual case notes.

In addition, 97 control subjects matched for age, education and gender were tested. Controls were recruited from the general population through advertisements asking for the aid of unpaid volunteers. The control subjects had no known personal or family history of psychiatric disorders in first degree relatives. The two groups differed in their scores on the BDI-II (Beck Depression Scale; two-tailed *t*-test, *t* = 0.14; *df* = 186; *P* < 0.001).

Patients and controls were screened for psychiatric, neurological and substance abuse problems. Patients were tested with the Information subtest from the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, and individuals with scores corresponding to IQ < 70 were excluded. Subjects with dementia, substance abuse/dependence, neurological disorder or clinical/laboratory indications of the presence of a severe organic disease, actual or prior bipolar I or II disorder, and individuals with MADRS scores > 12 were not included in the sample. On the basis of these criteria criteria, 25 participants were not included in the study.

The depressed outpatients and the controls were all native Czech speakers due to the nature of the verbal tests. They all were Caucasians. Written consent was obtained from all participants after the design and the purpose of the study were explained. The study was approved by an Independent Ethics Committee.

### 2.2. Methods

The tests were selected using two criteria. First, the total testing time should be short; therefore we chose tests of short duration, which are reliably used in clinical neuropsychology. Second, the major neuropsychological domains, which were expected to demonstrate performance deficits in depression, should be assessed (Marvel and Paradiso, 2004).

All subjects were given a succession of short neuropsychological tests. Symptom scales were administered simultaneously with the neuropsychological evaluation. All the methods used in this research were previously validated for local Czech conditions. Each patient was tested individually during one session and the test succession was administered in the same order and form to all patients. Neuropsychological testing was performed within the Clinic of Prague Psychiatric Center and the Psychiatric Clinic Brno-Bohunice. All patients were tested by one of two trained administrators. The assessment took about 1 h. The test administrators were not blind to the subjects' status as a patient or control group member. Norms for obtaining *z*-scores were derived from a meta-analysis of studies that had previously used these tests (Mitrushina et al., 2005).

#### 2.2.1. Memory – Auditory Verbal Learning test

The Auditory Verbal Learning test is a 15-word learning task which was repeated by (5 times) read to the subjects. The sums of all the correctly recalled words from first five trials as well as the sum of words recalled in the delayed recall trials (after 30 min) were used as memory variables. The test proved to be valid in other studies on depression (Brandt et al., 1992). A Czech version of the test was used (Preiss, 1999).

Table 1  
Family and occupational status in the outpatient group.

	N
<i>Family status</i>	
Single	17
Married	58
Divorced	18
Widow/er	4
<i>Occupation</i>	
Partially disabled	1
Partially disabled + employed	1
Unemployed	2
Maternity leave	2
Household	3
Student	4
Fully disabled	4
Old age pension	13
Entrepreneur	17
Employee	50
<i>Medication</i>	
TCA	20
SSRI	48
Mirtazepine	11
Other antidepressants	6

**Table 2**  
Basic demographic and treatment details (means with S.D. in parentheses).

	Patients		Controls		<i>t</i> -test	<i>P</i>
	Mean (S.D.)	Range	Mean (S.D.)	Range		
Age	46.3 (12.2)	22–72	46.1 (12.8)	21–72	1.60	0.11
Education*	8.5 (2.2)	3–12	8.4 (2.0)	3–11	0.11	0.91
Gender [Male/female]	46/51		46/51			
BDI-II	11.8 (7.0)	0–31	6.6 (6.0)	0–26	5.46	<0.001
MADRS	4.4 (3.0)	0–11				
Number of hospitalizations	1.0 (1.3)	0–5				
Duration of illness [years]	16.3 (11.4)	1–56				
Period since last hospitalization** [years]	4.2 (3.4)	0–20				
Age when first depressive episode	30.8 (14.3)	5–66***				
Number of depressive episodes (subjectively)	2.7 (1.6)	1–9				
Number of depressive episodes (according to medical records)	2.2 (1.1)	1–6				
Psychiatric medication [yes/no]	69/20					

Differences tested with two-tailed paired *t*-test.

\*Education was based on 12-point scale.

\*\*For patients with at least one hospitalization only (52% of the sample), period calculated as time between hospital discharge and the assessment date.

\*\*\*Subjective evaluation, some patients indicated depressive disorder started in childhood.

### 2.2.2. Attention – Trail Making Test (part A)

The Trail Making Test (TMT), part A, is a valid and commonly used test to assess attention and psychomotor speed. Part A consists of encircled numbers from 1 to 25 randomly spread across a sheet of paper. The objective of the test is for the subject to put the numbers 1–25 in the correct order as fast as possible. A valid Czech version of the test was used (Preiss and Preiss, 2006).

### 2.2.3. Executive functions – Trail Making Test (part B)

Part B is more complex than part A because it requires the subject to order numbers and letters in an alternating pattern (1–A–2–B–3–C, etc.) in the shortest possible time. The TMT, part B, is a valid and commonly applied test to gauge cognitive flexibility. In this test a connecting line is drawn as rapidly as possible for letters and numbers in an ascending sequence. The TMT (timed in seconds), especially Trail B, is a good predictor of brain impairment. A valid Czech version of the test was used (Preiss and Preiss, 2006).

### 2.3. Statistical analysis

Wilcoxon Matched Pairs Tests were used to compare patients and controls on all variables with significant deviations from normality (tested with Shapiro–Wilk's test,  $P < 0.01$ ). All other comparisons were made with paired *t*-tests (two-tailed). Spearman bivariate correlations were used to examine the influence of depression (MADRS, BDI-II). Statistical significance was calculated at  $P < 0.05$ . The statistical analysis was performed with STATISTICA 7.0.

## 3. Results

Most patients lived with a partner (Table 1). There were a high percentage of people with a university degree (42%) compared with the amount of people recorded to have degrees in the Czech population census (13%). This demonstrates that the sample is well educated and not representative of the population. The majority of the patients held jobs (70), six patients were receiving disability pensions because of depressive disorder. Seventy-one percent of the patients used psychiatric medication during the neuropsychological assessment. On the day of assessment most of the subjects described their feelings as being normal (78%) on a 3-point scale; the rest stated that they felt "better" or "worse" (9 and 12%). Unmedicated patients achieved better results in AVLT Trial 1–5 (Mann–Whitney *U* Test,  $n = 91$ ,  $Z = -2.105$ ,  $P < 0.05$ ) and TMT, part B (Mann–Whitney *U* Test,  $n = 91$ ,  $Z = 2.228$ ,  $P < 0.05$ ). In AVLT delayed recall ( $Z = 0.942$ ) and TMT, part A ( $Z = 0.448$ ), the differences were insignificant. The size of

**Table 3**  
Differences between patients and controls in neuropsychological tests (Mean, S.D.s, *Z* and *P*-level; compared with Wilcoxon Matched Pairs Test,  $n = 94$ ).

	Patients	Controls	<i>Z</i>	<i>P</i>
AVLT trial 1–5	52.5 (8.6)	55.3 (8.2)	2.457	0.014
AVLT delayed recall	9.5 (2.6)	11.2 (2.8)	8.139	<0.001
Trail making test, part A	38.7 (12.7)	32.5 (9.9)	3.559	<0.001
Trail making test, part B	76.5 (24.1)	69.5 (26.1)	2.132	0.033

the unmedicated group was small, only 18 patients, and the significant differences found could be attributed to multiple comparisons.

As shown in Table 2, the test and control groups were well matched. The MDD patients did not differ from controls in terms of age, gender and education. The patients' number of hospitalizations was rather small ( $M = 1.0$ ,  $S.D. = 1.3$ ; maximum 5 hospitalizations, 48% of the patients had no hospitalization). Results of the MADRS in MDD were not clinically relevant ( $M = 4.4$ ,  $S.D. = 3.0$ ). The duration of illness was 16.3 years ( $S.D. = 11.4$ ). On average the patients had been hospitalized 4 years prior to the testing ( $M = 4.2$ ,  $S.D. = 3.4$ ). The average age of the first depressive episode experienced by the subjects was 31 years ( $M = 30.8$ ,  $S.D. = 14.3$ ). The mean number of depressive episodes, as subjectively reported by the patient, was 2.7 ( $S.D. = 1.6$ ) and according to medical records 2.2 ( $S.D. = 1.1$ ).

The performance of both groups on each cognitive task and between-groups comparisons are presented in Table 3. In memory performance, significant differences on AVLT Trial 1–5 (Wilcoxon Matched Pairs Test,  $n = 94$ ,  $Z = 2.457$ ,  $P = 0.014$ ) suggest the impaired capacity of overall short-term verbal memory in the patients. The AVLT delayed recall performance in patients was also impacted (Wilcoxon Matched Pairs Test,  $n = 94$ ,  $Z = 8.139$ ,  $P < 0.001$ ), which shows decreased capacity of long-term verbal memory in the patient group. Lower performance on the TMT, part A (Wilcoxon Matched Pairs Test,  $n = 94$ ,  $Z = 3.559$ ,  $P < 0.001$ ), shows impairment of attention in the patients with MDD. The results for the TMT, part B (Wilcoxon Matched Pairs Test,  $n = 94$ ,  $Z = 2.132$ ,  $P = 0.033$ ), suggest lowered cognitive flexibility. There was no significant correlation between performance on any cognitive test and the number of depressive episodes that a participant experienced (Spearman rho ranging from  $-0.13$  to  $0.18$ ,  $n = 96$ ,  $P > 0.05$ ).

The number of hospitalizations was related only to TMT performance (TMT A, Spearman rho = 0.24,  $n = 96$ ,  $P = 0.020$ ; TMT B, rho = 0.29,  $n = 96$ ,  $P = 0.004$ ), showing that patients with more hospitalizations in their medical history performed worse in attention and executive function tests, but not in verbal memory tests.

Patients who received medication did not differ from those who did not.

Beside the raw test scores, the normative data were analyzed. The mean *z*-scores of the patients and controls are shown in Table 4. The AVLT Trial 1–5 performance for the patients was within the normal range, yet still slightly worse than controls' performance (*z*-score difference  $z_d = -0.32$ ). The TMT (part B) performance was similarly impaired ( $z_d = -0.22$ ). There are larger differences in the AVLT delayed recall and TMT (part A) between patients and controls ( $z_d = -0.68$  and  $z_d = -0.71$ , both tests significant after Bonferroni correction).

**Table 4**  
*Z*-scores for patients and controls derived from meta-analysis by Mitrushina et al. (2005), compared with Wilcoxon Matched Pairs Test ( $n = 94$ ).

	Patients		Controls		<i>Z</i>	<i>P</i>
	Mean <i>z</i> -score	S.D.	Mean <i>z</i> -score	S.D.		
<i>z</i> -score AVLT 1–5	0.00	1.00	0.32	0.90	2.447	0.014
<i>z</i> -score AVLT delayed recall	-0.41	1.08	0.27	1.19	4.101	<0.001
<i>z</i> -score TMT-A	-0.99	1.66	-0.28	1.08	3.697	<0.001
<i>z</i> -score TMT-B	-0.28	1.17	-0.06	1.09	2.183	0.029

**Table 5**  
Spearman bivariate correlations between neuropsychological tests and mood scales in the patient sample (above diagonal) and control sample (below diagonal).

	1	2	3	4	5	MADRS
1 BDI-II	–	–0.00	–0.22	0.15	0.18	0.41*
2 AVLT Trial 1-5	–0.11	–	0.25	0.00	0.03	0.06
3 AVLT delayed recall	–0.18	0.70*	–	–0.20	–0.10	–0.01
4 Trail Making Test, part A	–0.19	0.29*	–0.25	–	0.46*	0.16
5 Trail Making Test, part B	0.06	–0.34*	–0.26	0.46*	–	0.36*

\*  $P < 0.05$ , Bonferroni correction for 15 (patient group) and 10 tests (control group) was applied.

Table 5 shows correlations between mood scales and neuropsychological performance. The individual levels of depressive symptoms, rated by the patients or psychiatrist, were not related to the cognitive performance. Small- to medium-sized significant correlations exist between cognitive test variables (as represented by TMT-B and AVLT delayed recall) and level of depressive symptomatology (as measured by MADRS or BDI-II) in the total sample, indicating that higher levels of depressive symptomatology are associated with lower cognitive function.

#### 4. Discussion

The results are consistent with others who have recorded the persistence of cognitive deficits despite depression being in remission. Our results expanded on the results found by Paelecke-Habermann et al. (2005), which described deficits in all tests related to attention and executive performance in comparison with control subjects. Our results also concurred with those found by Weiland-Fiedler et al. (2004) in a study that examined the continuing deficits in sustained attention and strategic aspects of working memory. Our results contradict the opinion that cognitive deficits in depression are due to state-dependent phenomena (Biringer et al., 2005). In accordance with the findings by Paelecke-Habermann et al. (2005), Neu et al. (2005), Reischies and Neu (2000), Mandelli et al. (2006), Weiland-Fiedler et al. (2004), Kessing (1998), Paradiso et al. (1997), and Fennig et al. (2002) we found cognitive deficits occurring in remission, but without some of the methodological shortcomings of some previous studies.

Our study benefits from several advantages, which were not common in previous research. First, the number of participants is relatively high, which helps to reduce the risk of Type II error due to low statistical power. Second, the sample is homogeneous; it consists only of unipolar outpatients. Still, our research has some limitations. Our test battery was very narrow; we tried to keep the battery short to avoid fatigue effects and tried to focus only on the tests which are reliably used in clinical psychology. Because the extent of the test battery is limited, it covers only part of the cognitive functions that might be of interest. We do not have information about the baseline performance of the patients (both premorbid performance and while severely depressed).

Other explanations for cognitive deficits can be found in psychological models of learned helplessness. Even before the development of sophisticated cognitive testing batteries, cognitive dysfunction was held to be integral to the understanding of affective disorders according to psychological approaches (Chamberlain and Sahakian, 2004). Even in subjects in remission, biased attitudes and attributions continue to persist in both endogenous and non-endogenous remitted groups of depressive patients (Eaves and Rush, 1984). Low self-directedness, an attribute of Robert Cloninger's model, was also found to correlate with the impairment of cognitive skills (Richter and Eisemann, 2002). Some studies that have examined cognition in depressive patients during remission support the assumption that maladaptive cognitive patterns could become traits which persist

beyond the remission of current depressive episodes. Other reviewers have also concluded that the cognitive vulnerability hypothesis of depression is not well supported and that maladaptive cognitive patterns are simply concomitants of depression, rather than vulnerabilities for depression (Haefel et al., 2005).

Most cognitive tasks tap into a number of cognitive domains making it difficult to tease out the primary functional deficit associating impairment to any single task (Austin et al., 2001). We created a short, approximately 30-minute test battery. Our results on the Auditory Verbal Learning Test (AVLT) partially contradicted those of Weiland-Fiedler et al. (2004;  $N$  of the group is relatively small, only 28 participants), who did not find differences between patients and controls, and also those of Clark et al. (2005;  $N$  of the group is small, only 15 participants) and Deuschle et al. (2004;  $N=8$ ). Our study is similar to the method (CERAD) used by Paradiso et al. (1997). In the TMT, our results were similar to those found by Paradiso et al. (1997), who found differences between patients and controls in both TMT-A and TMT-B. Our findings were also in concordance with Neu et al. (2005) and Reischies and Neu (2000), who found differences between patients and controls in the TMT-A. Because attention and working memory are cognitive functions that are integral to many types of neuropsychological tests, the interpretation of studies showing deficits in a broad range of cognitive abilities should take into account the role of poor attention and deficits within the working memory in these patients (Marvel and Paradiso, 2004).

Some limitations found in previous studies involved using depressive subjects who were taking medication at the time the study was conducted. Many antidepressant medications have a potent anti-cholinergic effect and may impair cognitive functioning through a central muscarinic blockade. The interpretation of data in which depressed patients receiving pharmacotherapy are compared to drug-free controls is complicated by a secondary variable of cognitive impairment from the effects of prescribed medications (Tancer et al., 1990). Some authors used non-medicated samples to avoid the influence of medication on cognition. Pronounced neurocognitive impairment was found in MDD patients but is still not attributable to the patients' medication and could therefore provide an important marker of brain dysfunction in depression (Porter et al., 2003). According to Paradiso et al. (1997), the cognitive performance of unipolar patients did not differ regardless of whether or not the patients were receiving medication. However, it still might be difficult to differentiate between cognitive impairment as a feature of MDD and the negative effects of antidepressants.

Some older and more prevalent studies strongly recommended assessing remitted depressive cognition not only when the patients are discharged from the hospital but also after these individuals have returned to their natural environments (Hamilton and Abramson, 1983; Haefel et al., 2005). It was our aim to work with patients who were not hospitalized during the assessment and who were able to function in their natural environment. A significant number of the patients were employees (67%) or otherwise active in their natural environment; only 6% of the outpatients were disabled. The number of hospitalizations for the patients was rather small. On average, the patients had been hospitalized 4 years prior to the study. During formal or informal contact we would not have been able to recognize the patients from the controls. Impairment in attention or immediate memory can interfere with almost every facet of daily life. Fennig et al. (2002) found that verbal and everyday memory measures correlate with general functioning (GAF) in patients who are at least 9 months into remission since their last episode. In our sample, there were a high percentage of people who held university degrees (42%). It is probable that people with higher levels of education have a better chance to compensate for their cognitive deficits in their work or private life. Unfortunately, we did not assess the influence of cognitive deficits on the everyday life of these patients.

Residual persisting cognitive deficits represent an important barrier in the rehabilitation process of patients with MDD (Chamberlain and Sahakian, 2004). The type of abnormality that persists in the remitted state suggests that a fundamental neural dysfunction is unaffected by treatment with our current means. As far as we know, neurocognitive training was not developed for these patients. Similar training is offered to patients with other disorders involving cognitive impairment, e.g. schizophrenia. A development of such training, e.g. time planning or goal orientation, could be an object of interest for future therapists. There is some support for the long-term effect of memory, reasoning and speed training for alleviating certain cognitive deficits (Willis et al., 2006). In particular, patients who received reasoning training manifested less functional decline in the self-reported instrumental activities of their daily lives. Each intervention produced immediate improvements in trained cognitive abilities which were retained across the span of 5 years. Unfortunately, there is a lack of experienced individuals capable of training remitted depressive patients.

In summary, the present study found evidence for subtle differences in the neurocognitive profile of MDD patients in remission. Our study demonstrates that patients in remission perform worse than control subjects on different tasks of verbal memory, executive function and attention.

#### Acknowledgment

We thank the anonymous reviewers for their helpful comments and the Ministry of Education, Youth and Sports for funding of this study (Project 1M0517 MŠMT ČR). This paper was also supported by MZČR MZDPCP2005.

#### References

- Austin, M.P., Mitchell, P., Goodwin, G.M., 2001. Cognitive deficits in depression. Possible implications for functional neuropathology. *British Journal of Psychiatry* 178, 200–206.
- Ayuso-Mateos, J.L., Vázquez-Barquero, J.L., Dowrick, C., Lehtinen, V., Dalgard, O.S., Casey, P., Wilkinson, C., Lasa, L., Page, H., Dunn, G., Wilkinson, G., 2001. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN group. *British Journal of Psychiatry* 179, 308–316.
- Basso, M.R., Bornstein, R.A., 1999. Neuropsychological deficits in psychotic versus nonpsychotic unipolar depression. *Neuropsychology* 13, 69–75.
- Biringer, E., Lundervold, A., Stordal, K., Mykkelin, A., Egeiland, J., Borjander, R., Lund, A., 2005. Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 255, 373–380.
- Bhalla, R.K., Butters, M.A., Mulsant, B.H., Begley, A.E., Zmuda, M.D., Schoderbek, B., Pollock, B.G., Reynolds, C.H.F., Becker, J.T., 2006. Persistence of neuropsychological deficits in the remitted state of late-life depression. *American Journal of Geriatrics and Psychiatry* 14, 419–427.
- Brandt, A.N., Jolles, J., Wied, C.G., 1992. Recall and recognition memory deficits in depression. *Journal of Affective Disorders* 25, 77–86.
- Chamberlain, S.R., Sahakian, B.J., 2004. Cognition in mania and depression: psychological model and clinical implications. *Current Psychiatry Reports* 6, 451–458.
- Clark, L., Sarna, A., Goodwin, G.M., 2005. Impairment of executive function but not memory in first-degree relatives of patients with bipolar I disorder and in euthymic patients with unipolar depression. *American Journal of Psychiatry* 162, 1980–1982.
- Deuschle, M., Knies, A., Niemann, H., Erb-Bles, N., Colla, M., Hamann, B., Heuser, L., 2004. Impaired declarative memory in depressed patients is slow to recover: clinical experience. *Pharmacopsychiatry* 37, 147–151.
- Eaves, G., Rush, A.J., 1984. Cognitive patterns in symptomatic and remitted unipolar major depression. *Journal of Abnormal Psychology* 93, 31–40.
- Fennig, S., Mottes, A., Richter-Levin, G., Treves, I., Levkovitz, Y., 2002. Everyday memory and laboratory memory tests: general function predictors in schizophrenia and remitted depression. *Journal of Nervous and Mental Disease* 190, 677–682.
- Haefliger, G.J., Abramson, L.Y., Volz, Z.R., Metalsky, G.J., Halberstadt, L., Dyloman, B.M., Donovan, P., Hogan, M.E., Hankin, B.L., 2005. Negative cognitive styles, dysfunctional attitudes, and the remitted depression paradigm: a search for the elusive cognitive vulnerability to depression factor among remitted depressives. *Emotion* 5, 343–348.
- Hamilton, E.W., Abramson, L.Y., 1983. Cognitive patterns and major depressive disorder: a longitudinal study in a hospital setting. *Journal of Abnormal Psychology* 92, 173–184.
- Hirschfeld, R.M.A., 1998. Long-term nature of depression. *Depression and Anxiety* 7, 1–4.
- Kessing, L.V., 1998. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychological Medicine* 28, 1027–1038.
- Mandelli, L., Serretti, A., Kolombo, C., Florida, M., Santoro, A., Rosini, D., Zanardi, R., Smeraldi, E., 2006. Improvement of cognitive functioning in mood disorder patients with depressive recovery during treatment: an explanatory analysis. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 60, 598–604.
- Marcos, T., Portella, M.J., Navarro, V., Gastó, C., Rami, I., Lázaro, L., Salamero, M., 2005. Neuropsychological prediction of recovery in late-onset major depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 20, 790–795.
- Marvel, C.H.I., Paradiso, S., 2004. Cognitive and neurological impairment in mood disorders. *Psychiatric Clinics of North America* 27, 19–36.
- Mitrushina, M., Boone, K.B., Razani, J., D'Elia, F.L., 2005. *Handbook of Normative Data for Neuropsychological Assessment*, Second Edition. Oxford University Press.
- Neu, P., Bajbouj, M., Schilling, A., Godemann, F., Berman, R.M., Schlattmann, P., 2005. Cognitive function over the treatment course of depression in middle-aged patients: correlation with brain MRI signal hyperintensities. *Journal of Psychiatric Research* 39, 129–135.
- Neumeister, A., Nugent, A., Waldeck, T., Geraci, M., Schwarz, M., Bonne, O., Bain, E.E., Luckenbaugh, D.A., Herscovitch, P., 2004. Neural and behavioral responses to tryptophan depletion in unmedicated patients with remitted major depressive disorder and controls. *Archives of General Psychiatry* 61, 765–773.
- Neumeister, A., Wood, S., Bonne, O., Nugent, A., Luckenbaugh, D.A., Young, T., Bain, E.E., Charney, D.S., Drevets, W.C., 2005. Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biological Psychiatry* 57, 935–937.
- Ormel, J., Oldehinkel, A.J., Nolen, W.A., Vollebregt, W., 2004. Psychosocial disability before, during, and after a major depressive episode. *Archives of General Psychiatry* 61, 387–392.
- Paelecke-Habermann, Y., Pohl, J., Leplow, B., 2005. Attention and executive functions in remitted major depression patients. *Journal of Affective Disorders* 89, 125–135.
- Paradiso, S., Lambert, G.J., Garvey, M.J., Robinson, R.G., 1997. Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *Journal of Nervous and Mental Disease* 185, 748–754.
- Porter, R.J., Gallagher, P., Thompson, J.M., Young, A.H., 2003. Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *British Journal of Psychiatry* 182, 214–220.
- Preiss, M., 1999. Paměťový test učení. *Psychodiagnostika*, Bratislava.
- Preiss, M., Preiss, J., 2006. *Test cestý*. *Psychodiagnostika*, Bratislava.
- Relschies, F.M., Neu, P., 2000. Comorbidity of mild cognitive disorder and depression a neuropsychological analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 250, 186–193.
- Reppermund, S., Zihl, J., Lucae, S., Horstmann, S., Kloiber, S., Holsboer, F., Ising, M., 2007. Persistent cognitive impairment in depression. The role of psychopathology and altered hypothalamic–pituitary–adrenocortical (HPA) system regulation. *Biological Psychiatry* 62, 400–406.
- Richter, J., Eisemann, M., 2002. Self-directedness as a cognitive feature in depressive patients. *Personality and Individual Differences* 32, 1327–1337.
- Stewart, W.F., Ricci, J.A., Chee, E., Hahn, S.R., Marganstein, D., 2003. Cost of lost productive work time among US workers with depression. *JAMA* 289, 3135–3144.
- Tancer, M.E., Brown, T.M., Evans, D.J., Ekstrom, D., Haggerty, J.J., Pedersen, C., Golden, R.N., 1990. Impaired effortful cognition in depression. *Psychiatry Research* 31, 161–168.
- Thase, M.E., 1999. Defining remission in patients treated with antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry* 60, 3–6.
- Weiland-Fiedler, P., Ericsson, K., Waldeck, T., Luckenbaugh, D.A., Pike, D., Bonne, O., Charney, D.S., Neumeister, A., 2004. Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *Journal of Affective Disorders* 82, 253–258.
- Williams, R.A., Hagerty, B.M., Cimprich, B., Therrien, B., Bay, E., Hiroaki, O., 2000. Changes in directed attention and short-term memory in depression. *Journal of Psychiatric Research* 34, 227–238.
- Willis, S.L., Tennstedt, S.L., Marsiske, M., Ball, K., Elias, J., Koepke, K.M., Morris, J.N., Rebok, G.W., Unverzagt, F.W., Stoddard, A.M., Wright, E., 2006. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA* 296, 2805–2814.



# COGNITIVE DEFICITS IN UNIPOLAR DEPRESSION DURING REMISSION – AUDITORY VERBAL LEARNING TEST FINDINGS

KOGNITIVNÍ DEFICITY U UNIPOLÁRNÍ DEPRESE BĚHEM REMISE  
– VÝSLEDKY PAMĚŠOVÉHO TESTU UČENÍ

MAREK PREISS<sup>1</sup>, HANA KUCEROVA<sup>2</sup>, HANA STEPANKOVA<sup>1</sup>,  
PETER SOS<sup>1</sup>, JIRI LUKAVSKY<sup>3</sup>, RADKA KAWACIUKOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Prague Psychiatric Center

<sup>2</sup> The Faculty Hospital Brno

<sup>3</sup> Academy of Sciences, Prague

## SUMMARY

The present study investigates performance of verbal memory during remission from unipolar depressive episodes. We tested a hypothesis that outpatients do not differ in cognitive variables from matched controls, in a well defined outpatient sample, consisting of medicated and unmedicated patients, with a history of MDD, living in their natural environments. Ninety-seven fully remitted patients with MDD were compared to 97 healthy control subjects matched for education, age and gender on Auditory Verbal Learning Test (AVLT). Patients with remitted MDD comparing to controls were impaired on verbal memory tasks. After correction for subjective level of depression, deficits in the delayed verbal recall (AVLT) remained significant. These findings suggest deficits in delayed verbal recall can serve as a trait marker for MDD out of hospitalization in unipolar depression.

*Key words:* major depressive episode, remission, cognitive function, course of illness, outcome

## SOUHRN

Studie zkoumá kognitivní výkon ve verbální paměti během remise unipolární depresivní poruchy. Testovali jsme hypotézu, že ambulantní medikovaní i nemedikovaní pacienti žijící ve svém běžném prostředí se nebudou lišit od kontrol v Paměťovém testu učení. K 97 pacientům jsme přiřadili 97 kontrol podle vzdělání, věku a pohlaví a porovnávali je v Paměťovém testu učení. Pacienti měli horší výkony ve srovnání s kontrolami. I po korekci pro subjektivní míru deprese měřenou BDI zůstal deficit v oddáleném vybavení signifikantní. Výsledky naznačují, že deficit ve verbální paměti by mohl být považován u unipolární depresivní poruchy v remisi za "trait marker".

*Klíčová slova:* depresivní porucha, remise, kognitivní funkce, průběh nemoci, výsledek léčby

Preiss M, Kucerova H, Stepankova H, Sos P, Lukavsky J, Kawaciukova R. Cognitive deficits in unipolar depression during remission – Auditory Verbal Learning test findings. *Psychiatrie* 2007; 11 (Suppl. 3): 79–83.

## Introduction

A small number of studies indicate persistent cognitive impairment upon recovery in mood disorders. These findings are reported in all age groups, although more frequently in older subjects. The presence of neuropsychological deficits is important evidence that enduring brain abnormalities are included in the etiology of depressive disorder. If cognitive impairment were simply secondary to the severity of depressed mood, then cognitive functions would be expected to fully recover upon remission of the episode.

Cognitive impairment is likely to be a key factor affecting the subject's ability to function occupationally. At present a residual deficit in mnemonic and executive function appear to be seen in some patients with a history of depression. Its relationship with crucial epidemiological variables such as age, treatment, duration and chronicity of illness and number of episodes remains to be more clearly determined (Austin et al., 2001).

An extensive body of evidence demonstrates that cognitive deficits in mood disorders are reversible following successful antidepressant treatment (Neu et al., 2005). On the other hand,

patients with a history of an affective disorder have been found to have residual deficits that persist even when they are considered to be fully recovered (Chamberlain and Sahakina, 2004). The extent to which dysfunction persists after remission and factors contributing to this persistence remain uncertain (Neu et al., 2005). Some authors report improvement of cognitive performance after remission from depression, others do not (Reischies and Neu, 2000; Neu, 2005). The question whether cognitive deficits in depression are reversible with remission of depression is crucial for some neuroscientific models of depression, like hippocampal damage or subcortical and basal ganglia lesions (Reischies and Neu, 2000). Moreover these findings may help to design a cognitive rehabilitation program specifically for this patient group.

In MDD patients, a consistent and specific profile of neuropsychological abnormalities has not been established. It remains

unclear whether cognitive disturbances persist beyond the symptomatic phase of MDD. Only a small number of studies have compared the performance of subjects who have recovered from depression with that of matched controls (Austin et al., 2001), especially in outpatients who function relatively well in their environments. For example, Weiland-Fiedler et al. (2004) studied middle aged, non-medicated, remitted patients with unipolar MDD in comparison with control subjects. The results suggest continuing neurocognitive deficit during the remitted phase of the illness. These deficits were seen prominent in sustained attention, and more subtle deficits were found in the mnemonic and strategic aspects of working memory, and also impaired psychomotor functioning. Paradiso et al. (1997) found cognitive deficits in euthymic phase of chronic unipolar depression (hospitalization or 2 and more episodes) in visual-motor sequencing, executive function and memory. Another study (Paelecke-Habermann et al., 2005) found deficits in tests of attention and executive functions compared to control subjects. Kessing (1998) found cognitive impairment to be associated with the number of affective episodes. On the other hand, Biringer et al. (2005) found that recovery from major unipolar depression was accompanied by many aspects of executive function returning to normal levels. According to these authors, neuropsychological deficit is reversible in recurrent unipolar depression. They found an improvement of executive functions in young remitted depressive patients (both medicated and non-medicated) in line with improvement of depressive symptomatology. During remission, depressive symptomatology was 0.24 SD below control subjects. Authors consider their results as an argument for the model in which depression-related changes in executive functions are reversible upon recovery.

Most studies done during hospitalization found early global improvement of cognitive functioning concurrent with symptomatology during pharmacological treatment (Mandelli et al., 2006). Late life studies of cognitive deficits found high percentage of patients who were impaired during hospitalization were also impaired one year later (Bhalla et al., 2006). Some authors found about one third of depressive patients who score at an impaired level (Reischies and Neu, 2000). Similar results – about one third of cognitively impaired subjects were found to suffer from bipolar disorder (Martínez-Arán, 2000). All together, 8 from 9 cited studies in last 10 years (Table 1) support a hypothesis of cognitive deficits in remission of unipolar depression. Kessing (1998), who summarizes older studies of cognitive deficits in unipolar depression or mixed unipolar and bipolar patients, describes eleven other studies which mention contradictory reports.

The present study investigated performance of attention, executive function and memory during remission from a unipolar depressive episode in a well defined outpatient sample functioning in their natural environment. Specifically, we tested a hypothesis that outpatients do not differ in cognitive variables from matched controls.

### Sample and Methods

#### Sample

The study was conducted with 97 unipolar depressive outpatients (46 men and 51 women) from the Clinic of Prague Psychiatric Center and Psychiatric Clinic Brno-Bohunice, Czech Republic. Average age was 46.3 yrs (SD=12.1; 22-72). 48% had a history of outpatient treatment, 52% were hospitalized one or more times (maximum 5 hospitalizations). All the patients met the criteria for former major depressive disorder according to ICD-10. All patients were in remitted state at the time of testing. Remission was defined as a period of at least 2 months during

Tabulka 1: Major studies on neuropsychological deficits in unipolar depression in last 10 years (studies in older patients are not included).

Paper	N	Population	Controls	Results
Neu et al., 2005	26 inpatients	Depressed patients followed up after 6 months in remission	Yes	Patients performed worse than controls in verbal memory and verbal fluency
Reischies and Neu, 2000	67 inpatients	Remitted inpatients with unipolar, bipolar depression and in schizoaffective psychosis, tested twice	Yes	No improvement of performance in cognitive tests
Biringer et al., 2005	30 inpatients	Remitted patients tested during episode and in remission	Yes	Improvement in neuropsychological tests, interpreted as reversible deficits of executive functions
Mandelli et al., 2006	51 inpatients	Unipolar and bipolar patients, retest after 4 weeks of treatment, comparison of responders and nonresponders	No	Respondents have higher IQ and lower incidence of cognitive impairment
Weiland-Fiedler et al., 2004	28 remitted patients	Unipolar patients with long-term remission	Yes	Impairment in sustained depression
Paelecke-Habermann, Pohl and Lepow, 2005	40 former MDD patients	Unipolar remitted patients	Yes	Deficient performance in all domains of attention, no differences in performance due to number of episodes
Kessing, 1998	118 unipolar, 28 bipolar	Patients from Danish register of hospitalized patients discharged between 1971-1977	Yes	Patients with recurrent episodes were significantly more impaired than patients with a single episode and controls
Paradiso et al., 1997	20 unipolar and 19 bipolar patients	Unipolar and bipolar patients	Yes	Unipolar were more impaired than controls in visual-motor sequencing, executive function and immediate memory and attention
Fennig et al., 2002	30 remitted patients	Unipolar compared with 2 groups of patients in remitted-stage of schizophrenia	Yes	Worse performance in comparison with controls, better than psychotic schizophrenia samples in general functions



Table 2: Family and occupational status in patient's group.

Family status	N	%
Single	17	18
Married	58	60
Divorced	18	19
Widow/er	4	4
Occupation		
Partially disabled	1	1
Partially disabled + employed	1	1
Unemployed	2	2
Maternity leave	2	2
Household	3	3
Student	4	4
Fully disabled	4	4
Old age pension	13	13
Entrepreneur	17	18
Employee	50	52

which the subject functioned well (subjectively according to the patient and objectively according to their psychiatrist) and the MADRS (Montgomery-Asberg Depression Scale) was < 12. For all patients, information about their previous course of illness was carefully extracted from their casenotes.

On the day of study, all patients were given the MADRS and BDI. Controls were unpaid volunteers without a known personal or family history of psychiatric disorders in the first-degree relatives. Patients and controls were screened for psychiatric, neurological and substance abuse problems. Individuals with mental retardation (IQ<70), dementia, substance abuse/dependence, neurological disorder or clinical/laboratory indications of severe organic disease, were not included in the sample. The

depressed and controls were all native Czech speakers because of the verbal tests. They all were Caucasians. Written consent was obtained from all participants after the design and the purpose of the study were explained.

The study was approved by the Regional Committee for Ethics in Medicine.

### Auditory Verbal Learning test

Auditory Verbal Learning test is a 15-word learning task, which was repeatedly (5 times) read to subjects. Sum of all correctly recalled words from first five trials as well as delayed recall after 30 minutes were used as memory variables. The test proved to be valid in other studies on depression (Brandt et al., 1992). Czech version of the test was used (Preiss, 1999).

### Statistics

Mann-Whitney U tests were used to compare patients and controls on any variable with a significant deviations from normality at  $p < .01$ , using Shapiro-Wilks test (Shapiro and Wilk, 1965). Partial correlations were used to examine the influence of depression (MADRS, BDI-II). Statistical significance was considered at  $p < .05$ . Due to expected independence of three cognitive domains, there was no correction for multiple testing. The statistical analysis was performed with STATISTICA 7.0.

### Results

The mean MADRS score was 4.4 (SD=3.0); guideline for remission: 0-12. In addition, 97 control subjects matched for age, education and gender were tested (table 3). As expected, the groups differed in BDI-II ( $t=5.55$ ;  $df=186$ ;  $p < .001$ ). Most patients lived with a partner (Table 2). There was a high percentage of people with a university degree (42%). Most patients were employees (50%, Table 2), 5% of the sample were disabled.

Table 3: Basic demographic and treatment details (means with SD in parentheses).

	Patients	Controls	T-test	p
Age	46.3 (12.2)	46.1 (12.8)	.14	.88
Education*	8.5 (2.2)	8.4 (2.0)	.14	.88
Gender (Male/Female)	46/51	46/51	—	—
BDI-II	11.8 (7.0)	6.6 (6.0)	5.55	<.001
MADRS	4.4 (3.0)			
Number of hospitalizations	1.0 (1.3)			
Duration of illness (years)	15.3 (14.5)			
Period since last hospitalization** (years)	4.2 (3.4)			
Age when first depressive episode	30.8 (14.3)			
Number of depressive episodes (subjectively)	4.9 (14.7)			
Number of depressive episodes (according to medical records)	5.6 (18.3)			
Psychiatric medication yes/no	69/28			
Type of medication	TCA-20x, SSRI 48x, mirtazapine 11x, other antidepressives 6x			

\* Education was based on 12-point scale; \*\* For ever hospitalized patients only (52 % of the sample)

Table 4: Differences between patients and controls in neuropsychological tests. Mean (SDs), Z and p-level; compared with Mann-Whitney U tests).

	Patients	Controls	Z	p
AVLT Trial 1-5	52.5 (8.6)	55.3 (8.2)	-2.067	.039
AVLT delayed recall	9.5 (2.6)	11.2 (2.8)	-4.329	< .001

Table 5: Z-scores for patients and controls.

	Mean z-score	SD
z-score AVLT 1-5 – patients	.00	1.00
z-score AVLT 1-5 – controls	.32	.90
z-score AVLT delayed recall – patients	-.41	1.08
z-score AVLT delayed recall – controls	.27	1.19

71% used psychiatric medication during the neuropsychological assessment. At the day of assessment most of them felt “as usual” (78%) on a 3-point scale; approximately the same number felt “better” or “worse” (9 and 12%).

Table 3 shows that groups are well matched, and MDD patients did not differ from controls in terms of age, gender and education. Number of hospitalizations was rather small ( $M=1.0$ ,  $SD=1.3$ ; maximum 5 hospitalizations, 48% hospitalized patients had only one hospitalization). Results of MADRS were not clinically significant ( $M=4.4$ ,  $SD=3.0$ ). Duration of illness was 15.3 years ( $SD=14.5$ ). In average, the patients were hospitalized 4 years ago ( $M=4.2$ ,  $SD=3.4$ ). The mean age of the first depressive episode was 31 years ( $M=30.8$ ,  $SD=14.3$ ). The mean number of depressive episodes was subjectively 4.9 ( $SD=14.7$ ) and according to medical records 5.6 ( $SD=18.3$ ).

Table 4 shows performance of both groups on each cognitive task and between-groups comparisons. Significant differences on AVLT Trial 1-5 ( $p=.039$ ) suggest impaired capacity of short-term verbal memory. Significant differences on AVLT delayed recall ( $p<.001$ ) show decreased capacity of long-term verbal memory. There is no significant correlation between performance on any cognitive test and number of depressive episodes. There is no statistically significant correlations between number of episodes and cognitive performance.

After controlling for subjective level of depression (BDI-II), the AVLT delayed recall remains significant ( $F=9.358$ ,  $p=.003$ ) but initial differences are no longer significant for AVLT Trial 1-5 ( $F=3.204$ ,  $p=.075$ ).

Mean z-scores of patients and controls are seen in Table 5. AVLT Trial 1-5 performance is within the norm, yet still slightly worse than controls' performance (z-score difference  $z_d=-0.32$ ). There are larger differences in AVLT delayed recall between patients and controls ( $z_d=-0.68$ ,  $p<0.001$ ; Mann-Whitney test).

## Discussion

Our study demonstrates that remitted patients perform worse than control subjects on different tasks of verbal memory, executive function and attention. The results are consistent with others who have reported the persistence of cognitive deficits despite remission of depression. Our results expand on the results found by Paelecke-Habermann et al. (2005) of deficits in all tests related to attentional and executive performance in

comparison with control subjects and on the results found by Weiland-Fiedler et al. (2004) of continuing deficits in sustained attention and strategic aspects of working memory. Our results contradict the opinion that cognitive deficits in depression are due to a state-dependent phenomena (Biringer et al., 2005). In accordance with findings by Paelecke-Habermann et al. (2005), Neu et al. (2005), Reischies and Neu (2000), Mandelli et al. (2006), Weiland-Fiedler et al. (2004), Kessing (1998), Paradiso et al. (1997), Fennig et al. (2002) we find cognitive deficits in remission, but without some methodological shortcoming of previous studies, like relatively small subject samples, investigation during hospitalization, none within natural environments or mixing unipolar and bipolar samples.

It seems that impaired performance in remitted MDD patients could have a character trait. Other studies are warranted to determine whether these patients show further cognitive decline over time – long-term longitudinal studies on this topic are needed.

Marvel and Paradiso (2004) summarized cognitive deficits persisting during the euthymic/remitted states tests of attention (e.g. Trail Making test, part A), executive function (e.g. Trail Making test, part B) or memory (e.g. verbal recall). We confirm AVLT assumptions using relatively short, non-demanding tasks.

We made only one assessment of cognitive functions. Performance inconsistency at the behavioral level may be an indicator of central nervous system functioning. For example, results show that performance inconsistency increases per each additional year closer to death (Hultsch et al., 2005).

Most cognitive tasks tap a number of cognitive domains making it difficult to tease out the primary functional deficit associating an impairment to any one task (Austin et al., 2001).

Similar to Neu et al. (2005) we created a short, approximately 30-minute test battery. Our results on Auditory Verbal Learning Test (AVLT) are partly contradicted to Weiland-Fiedler et al. (2004) who did not find differences between patients and controls. Our study is in agreement with a similar method (CERAD) used by Paradiso et al. (1997). Because attention and working memory are cognitive functions that are integral to many types of neuropsychological tests, the interpretation of studies showing deficits in a broad range of cognitive abilities should take into account the role of poor attentional/working memory capacity in these patients (Marvel a Paradiso, 2004).

Highly significant differences were found in AVLT delayed recall. A part of cognitive deficits could be also compensated with high proportion of above educated people in the sample (42 % patients with university degree).

Another limitation in some previous studies involved medication exposure in depressed patients at the time of testing. Many antidepressant medications have potent anticholinergic activity and might impair cognitive function through central muscarinic blockade. The interpretation of data in which depressed patients receiving pharmacotherapy are compared to drug-free controls is complicated by a secondary variable of cognitive impairment from effects of prescribed medications (Tancer, 1989) (Tancer, 1989). Some authors use a non-medicated sample to avoid influence of medication on cognition. Pronounced neurocognitive impairment was found in MDD patients but still not attributable to the patients' medication and could therefore provide an objective marker of brain dysfunction in depression (Porter et al., 2003). According to Paradiso et al. (1997) cognitive performance of unipolar patients did not differ according to current medication. It might be difficult to differentiate between cognitive impairment as a feature of MDD and negative effect of anti-depressives.

Patients with history of more than one hospitalization did not show any difference compared to patients having their first hospitalization for most of the neuropsychological tests and clinical variables (Harvey et al., 2004). The number of hospita-



lizations is likely a better longitudinal measure of depression severity compared to the number of depressive episodes because it is a more objective measure, mainly for patients with long depression history (Harvey et al., 2004).

We do not assess comorbidity on axis II. Personality disorder and previous quality of life are the variables consistently associated with depression (Ezquiaga et al., 2004). Personality pathology does not improve outcome in patients receiving treatment for major depression – this uninspired statement is probably the most accurate one that can be made at this point (Mulder, 2002) and treatment resistance in a current major depressive episode was not associated with an increased rate of axis II disorder (Petersen et al., 2002) and comorbid personality disorders generally do not impede treatment for depression (Hirschfeld, 1999). It

would be interesting to consider comorbid disorders (e.g. personality psychopathology) in order to identify specific features in the cognitive profiles of MDD patients.

*Funding for this study was provided by MŠMT 1M0517.*

*PhDr. Marek Preiss, PhD.  
Prague Psychiatric Center  
Ustavni 91, Praha 8-Bohnice, 181 03  
Tel.: 420 266 003 338  
fax: 420 266 003 366  
E-mail: preiss@pcp.if3.cuni.cz*

#### REFERENCES

- Austin, M.P., Mitchell, P., Goodwin, G.M., 2001. Cognitive deficits in depression. Possible implications for functional neuropathology. *Brit. J. Psychiat.* 178, 200-206.
- Biringer, E., Lundervold, A., Stordal, K., Mykletun, A., Egeland, J., Botlender, R., Lund, A., 2005. Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *Eur. Arch. Psychiat. Clin. Neurosciences* 255, 373-380.
- Bhalla, R.K., Butters, M.A., Mulsant, B.H., Begley, A.E., Zmuda, M.D., Schoderbek, B., Pollock, B.G., Reynolds, C.H.F., Becker, J.T., 2006. Persistence of neuropsychological deficits in the remitted state of late-life depression. *Am. J. Geriatr. Psychiat.* 14, 419-427.
- Brandt, A.N., Jolles, J., Wied, C.G., 1992. Recall and recognition memory deficits in depression. *J. Affect. Disord.* 25, 77-86.
- Chamberlain, S.R., Sahakian, B.J., 2004. Cognition in mania and depression: Psychological model and clinical implications. *Curr. Psychiat. Rep.* 6, 451-458.
- Ezquiaga, E., García-López, A., Dios, C., Leiva, A., Bravo, M., Montejó, J., 2004. Clinical and psychosocial factors associated with outcome of unipolar major depression: a one year prospective study. *J. Affect. Disord.* 79, 63-70.
- Fennig, S., Mottes, A., Richter-Levin, G., Treves, I., Levkovitz, Y., 2002. Everyday memory and laboratory memory tests: general function predictors in schizophrenia and remitted depression. *J. Nerv. Ment. Dis.* 190, 677-682.
- Fleming, S.F., Blasey, Ch., Schatzberg, A.F., 2004. Neuropsychological correlates of psychotic features in major depressive disorders: a review and meta-analysis. *J. Psychiat. Res.* 38: 27-35.
- Harvey, P.O., Bastard, G., Pochon, J.B., Levy, R., Allinaire, J.F., Dubois, B., Fossati, P., 2004. Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depression. *J. Psychiat. Res.* 38, 567-576.
- Hirschfeld, R.M.A., 1999. Personality disorders and depression: comorbidity. *Depress. Anxiety* 10, 142-146.
- Hultsch, D.F., Hunter, M.A., MacDonald, S.W.S., Strauss, E., 2005. Inconsistency in response time as an indicator of cognitive aging. In: Duncan, J., Phillips, L., McLeod, P., 2005. *Measuring the mind: Speed, control, and age.* Oxford University Press.
- Kessing, L.V., 1998. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol. Med.* 28, 1027-1038.
- Mandelli L., Serretti, A., Kolombo, C., Florida, M., Santoro, A., Rosini, D., Zanardi, R., Smeraldi, E. 2006. Improvement of cognitive functioning in mood disorder patients with depressive recovery during treatment: An explanatory analysis. *Psychiat. Clin. Neuros.* 60, 598-604.
- Marvel, C.H.L., Paradiso, S., 2004. Cognitive and neurological impairment in mood disorders. *Psychiat. Clin. Neuros. Am.* 27, 19-36.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Reinares, M., Benabarre, A., Gastó, Salameo, M., 2000. Cognitive dysfunction in bipolar disorder: Evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother. Psychosom.* 69, 2-18.
- Mitrushina, M., Boone, K.B., Razani, J., D'Elia, F.L., 2005. *Handbook of Normative Data for Neuropsychological Assessment.* Second Edition. Oxford University Press.
- Neu, P., Bajbouj, M., Schilling, A., Godemann, F., Berman, R.M., Schlattmann 2005. Cognitive function over the treatment course of depression in middle-aged patients: correlation with brain MRI signal hyperintensities. *J. Psychiat. Res.* 39, 129-135.
- Paelecke-Habermann, Y., Pohl, J., Lepow, B., 2005. Attention and executive functions in remitted major depression patients. *J. Aff. Disord.* 89, 125-135.
- Paradiso, S., Lambert, G.J., Garvey, M.J., Robinson, R.G., 1997. Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *J. Nerv. Ment. Dis.* 185, 748-754.
- Petersen, T., Hughes, M., Papakostas, G.I., Kant, A., Fava, M., Rosenbaum, J.F., Nierenberg, A.A., 2002. Treatment-resistant depression and axis II comorbidity. *Psychother. Psychosom.* 71, 269-274.
- Preiss, M., 1999. *Paměťový test učení.* Psychodiagnostika.
- Reischies, F.M., Neu, P., 2000. Comorbidity of mild cognitive disorder and depression: a neuropsychological analysis. *Eur. Arch. Psychiat. Clin. Neuros.* 250, 186-193.
- Tancer, M.E., Brown, T.M., Evans, D.L., Ekstrom, D., Haggerty, J.J., Pedersen, C., Golden, R.N., 1990. Impaired effortful cognition in depression. *Psychiat. Res.* 31, 161-8.
- Weiland-Fiedler, P., Ericsson, K., Waldeck, T., Luckenbaugh, D.A., Pike, D., Bonne, O., Charney, D.S., Neumeister, A., 2004. Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *J. Affect. Dis.* 82, 253-258.



Poznatky z této kapitoly můžeme shrnout tak, že narušení kognitivních funkcí u nemocných depresivní poruchou je závažný, ale v praxi velmi často opomíjený jev. Kvalitní diagnostika kognitivního deficitu je velmi důležitá, může nám pomoci objasnit, proč nemocní selhávají v pracovním životě, když už z klinického hlediska jsou bez příznaků onemocnění a my tím pádem můžeme nemocným lépe pomoci zacílenou neuropsychologickou rehabilitací, a také samotná existence narušení kognitivních funkcí může sloužit jako argument, proč je důležité depresivní poruchu zavčas a adekvátními způsoby léčit – protože neléčíme „pouze“ emoce, ale i kognitivní funkce.

## 4 Schizofrenie a depresivní porucha – podobnosti a rozdíly v kognitivních funkcích

21. století se dá v neuropsychologickém a neuropsychiatrickém výzkumu s nadsázkou označit za období kognice. Nejprve byl zájem odborníků obrácen ke schizofrenii, později pak na depresivní poruchu, bipolární afektivní poruchu a na další psychiatrické poruchy. Nejdříve se výzkum snažil zmapovat profil kognitivních funkcí, odborníci se snažili ujednotit na baterii vhodných neuropsychologických testů k diagnostice kognitivního deficitu a následně se výzkum obrátil od deskripce ke sledování dynamiky kognitivního narušení a objevily se první pokusy o srovnání profilů kognitivních funkcí u jednotlivých psychiatrických diagnóz. A stejně tomu tak bylo na našem pracovišti.

Pokud tedy stručně a velmi zjednodušeně shrneme výsledky a přínos naší výzkumné práce v této oblasti, tak zjistíme, že:

- existovalo velmi málo prací na stejné téma (2004-2005), tedy srovnání kognitivního deficitu u schizofrenie a u depresivní poruchy<sup>40</sup>. Provedené studie buď srovnávali pouze jeden parametr kognitivních funkcí u obou onemocnění (např. pozornost<sup>41,42</sup> nebo se jednalo o srovnávání kognitivních funkcí mezi schizofrenií a psychotickou formou deprese<sup>43,44</sup> nebo o srovnávání úrovně kognitivních funkcí mezi psychotickou a nepychotickou formou depresivní poruchy<sup>45</sup>. Velkým přínosem naší studie (viz níže) byl fakt, že zkoumaný soubor tvořili pacienti s první epizodou onemocnění, a to jak schizofrenie, tak i depresivní poruchy. Jednalo se tedy o počínající narušení kognitivních funkcí a ne o reziduální (chronický) stav;
- poškozené kognitivní domény u obou onemocnění jsou stejné, liší se pouze závažností a intenzitou svého narušení;
- pacienti s depresivní poruchou vykazovali statisticky významnější narušení v oblasti exekutivních funkcí a v testech reakčních časů než pacienti s první epizodou schizofrenie;
- výsledky pacientů se schizofrenií ukázaly statisticky signifikantně nižší úroveň dosaženého IQ (což ale mohl zkreslit rozdílný věk mezi oběma skupinami). V ostatních sledovaných doménách kognitivních funkcí nebyl statisticky signifikantní rozdíl potvrzen, i když výsledky pacientů se schizofrenií ve sledovaných parametrech

kognitivních funkcí (paměť, pozornost, verbální fluence,...) vykazovaly o něco nižší úroveň výkonu, než tomu bylo u nemocných s depresivní poruchou;

- na základě našich zkušeností a zejména na základě studia odborné literatury týkající se této problematiky, nejen profilu, ale i dynamiky kognitivního deficitu, lze přepokládat, že kognitivní deficit u schizofrenie dosahuje během první epizody určité úrovně a nadále zůstává relativně stabilní, parametry narušených kognitivních funkcí se většinou k normě již nevrátí. Kdežto kognitivní deficit u depresivní poruchy dosahuje pravděpodobně během první epizody v určitých parametrech kognitivních funkcí i výraznější závažnosti a intenzity než je tomu u schizofrenie, ale dochází k jeho rychlejší úpravě, která však nemusí být v souladu s klinickým stavem (i v období remise, kdy klinický stav pacienta je naprosto v normě, jsou nacházeny určité dílčí kognitivní deficity).

**Kučerová H**, Kunovská M, Přikryl R, Navrátilová P, Černík M. Profil kognitivního poškození u schizofrenních pacientů a pacientů s depresivní poruchou. *Ceska Slov Psychiatr.* 2005; 101 (8): 412-421.

Autorský podíl: 75 %

---

# Profil kognitivního poškození u schizofrenních pacientů a pacientů s depresivní poruchou

---

Kučerová H., Kunovská M., Příkryl R., Navrátilová P., Černík M.

Psychiatrická klinika LF MU a FN, Brno  
přednosta prof. MUDr. E. Češková, CSc.

---

## Souhrn

V provedené studii jsme potvrdili deficit kognitivních funkcí u obou neuropsychiatrických onemocnění, i když odlišné v závažnosti a hloubce, pokud jde o jednotlivé sledované parametry.

Výsledky výzkumu ukázaly, že výkon členů skupiny schizofrenních pacientů byl statisticky signifikantně nižší v testu inteligence; v testu paměti nebyl signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami, i když jisté trendy nižšího výkonu se nacházely u pacientů se schizofrenií; v testu exekutivních funkcí byl statisticky signifikantní rozdíl u dimenze Odezev na konceptuální úroveň, u jiných dimenzí nebyl rozdíl nalezen, ale v tomto testu skórovali hůře pacienti s depresivní poruchou; v testu slovní plynulosti nebyl potvrzen signifikantní rozdíl, skupina schizofrenních nemocných však podala nižší výkon; v testech pozornosti jsme také nenalezli statisticky signifikantní rozdíl, nižší výkony podávali schizofrenní nemocní; statisticky signifikantní rozdíl byl nalezen v testech reakčních časů na vizuální i auditivní podněty, kdy výrazně horší výkon podávala skupina pacientů s depresivní poruchou.

Klíčová slova: deprese, kognitivní deficit, neuropsychologické testy, schizofrenie.

## Summary

Kučerová H., Kunovská M., Příkryl R., Navrátilová P., Černík M.: Profile of Cognitive Functions in Patients with Depression and Schizophrenia

In our study we confirmed the existence of cognitive deficit in patients with depression and schizophrenia. Cognitive dysfunction had different intensity and depth in depression and in schizophrenia and different parameters of cognition were impaired.

Our results manifested that performance of patients with schizophrenia was statistically lower in test of intelligence; there were no differences in memory test, even though certain trends to lower performance we found in patients with schizophrenia; in the test of executive functions there was a statistically significant difference in dimension of Conceptual level responses, in other dimensions there was no difference, but patients with depression had inferior performance; in the verbal fluency test there was no statistically significant difference between both groups, patients with schizophrenia had lower performance; attention – there was no statistically significant difference between both groups, worse performance we found in patients with schizophrenia; statistically significant difference was found in reaction time on both stimuli, visual and auditory stimulus, when markedly worse performance was found in patients with depression.

Key words: depression, cognitive deficit, neuropsychological tests, schizophrenia.

Čes. a slov. Psychiat., 101, 2005, No. 8, pp. 412–421.

---

## ÚVOD

V posledních letech se věnuje stále více pozornosti otázkám kognitivních procesů, a to jak v teoretické tak i v klinické psychologii. Zvýšil se zájem psychiatrů a klinických psychologů vyšetřovat nemocné se schizofrenií a depresivní poruchou stejně jako jiné kognitivní poruchy pomocí neuropsychologických testů. Bylo prokázáno, že i deprese podobně jako schizofrenní onemocnění či neurologické poruchy je spojena s určitým typem kognitivního deficitu. Termínem „kognitivní“ označujeme širokou škálu psychických schopností a funkcí, jako je vnímání, paměť, pozornost, exeku-

tivní funkce, schopnost uvažování, jakož i řečové dovednosti.

## KOGNITIVNÍ FUNKCE U SCHIZOFRENIE

Názor na povahu a příčinu kognitivního poškození u schizofrenie se v průběhu let vyvíjel. Bleuler chápal poruchy elementárních kognitivních procesů za primární a domníval se, že významně přispívají k poruchám myšlení u schizofrenie. V první polovině 20. století nastal odklon od těchto názorů. Schizofrenie byla zařazena mezi „funkční“ onemocnění mozku. Morfologickým nálezům se v této době nepřikládala velký význam, protože nálezy strukturálních změn byly nejednoznačné



a nespecifické. Kognitivní deficit byl považován za druhotnou komplikaci, která byla dávana do souvislosti se sníženou motivací nemocných při testových vyšetřeních, s pozitivními příznaky, s dlouhodobým pobytem nemocných v léčebných zařízeních a s používáním klasických antipsychotik [36].

Další posun v názorech o povaze kognitivního deficitu nastal s rozvojem nových výzkumných metod. Zobrazovací metody potvrdily a upřesnily výskyt strukturálních a funkčních změn v mozku pacientů se schizofrenií. Na schizofrenii se začalo pohlízet jako na nemoc, spojenou s poškozením určitých částí mozku. Nález strukturálních a funkčních změn potvrdily, že **kognitivní deficit je primární (jádrový) příznak schizofrenie** [36].

Klinicky významný kognitivní deficit se vyskytuje u 40–60 % nemocných. Pouze asi u 15 % nemocných v kvalitní remisi schizofrenie je úroveň kognitivní výkonnosti srovnatelná se zdravými lidmi [23]. K prudkému zhoršení kognitivních funkcí dochází během první epizody schizofrenie, později zůstává tento deficit značně stabilní a přetrvává po celou dobu nemoci [14, 12, 10]. Prohlubuje se při akutních exacerbacích choroby, v období klinické remise však již nedojde k návratu kognitivních funkcí na premorbidní úroveň [34]. Proto je důležité minimalizovat úpadek kognitivních funkcí u mladých pacientů, zejména těch s první epizodou nemoci.

#### **OBLASTI KOGNITIVNÍ DYSFUNKCE U SCHIZOFRENIE**

Otázkou zůstává, zda kognitivní poškození spojované se schizofrenií má globální povahu či se jedná spíše o poškození dílčích specifických parametrů kognitivních funkcí. Specifický profil tohoto poškození není zatím dostatečně znám a prozkoumán. Jako nejvýznamnější se jeví porucha **paměti**, porucha **pozornosti** a porucha **řídících** (exekutivních) **funkcí** [31, 12, 33]. Dále se mohou objevit poruchy motorických dovedností, některých aspektů řeči a zrakové percepcie [7]. Také všeobecný intelektový výkon je u řady pacientů postižen. Na kognitivní deficit se také můžeme dívat jako na projev špatné koordinace jednotlivých dílčích kognitivních funkcí [34].

Jako relativně neporušené zůstávají při schizofrenii tyto kognitivní oblasti: expresivní slovník, všeobecné znalosti a schopnost abstrahovat podobnosti [36].

#### **KOGNITIVNÍ FUNKCE U DEPRESIVNÍ PORUCHY**

Podobně jako u schizofrenie se i u deprese názory na příčiny kognitivní dysfunkce postupně vyvíjely a nadále mění. Zde je kognitivní poškození primárním nebo sekundárním příznakem onemocnění je stále nerozřešenou otázkou.

Je obecně považováno za obtížné rozlišení k nemoci vztaženého narušení kognitivních funkcí, zda příčina pochází z ní – z nemoci, nebo z ostatních klinických symptomů, jimiž je nemoc doprovázena.

Někteří autoři zastávají stanovisko, že kognitivní deficit u této poruchy souvisí s organickým podkladem, konkrétně s dysfunkcí pravé hemisféry [30].

Jiní autoři [30] pokládají kognitivní deficit u depresivní poruchy za výsledek snížené motivace.

#### **OBLASTI KOGNITIVNÍHO POŠKOZENÍ U DEPRESE**

Kognitivní poškození u deprese je svou povahou individuální, bývá spojováno se závažností onemocnění, počtem epizod a jejich průběhem. Specifický profil tohoto poškození není zatím dostatečně znám a prozkoumán.

Deficit kognitivních funkcí u deprese se od poškození u schizofrenie liší jak povahou, tak i zmiňovanou závažností a průběhem. Na rozdíl od schizofrenie, kde narušení kognitivních funkcí je již nenávratné, u deprese se předpokládá možná náprava. Jako nejvýznamnější se jeví narušení **epizodické paměti a schopnosti učit se**. Narušená **slovní plynulost, neschopnost přenosu pozornosti** na nové podněty, zpomalená **psychomotorika** či snížená **kapacita pracovní paměti** jsou nejčastěji zmiňované dílčí deficity kognitivních funkcí u deprese [8, 29].

#### **CÍLE VÝZKUMU A HYPOTÉZY**

Záměrem naší studie bylo posouzení profilů kognitivního deficitu u pacientů s depresivní poruchou a schizofrenií onemocněním pomocí baterie neuropsychologických testů měřících kognitivní funkce. Zkoumány byly tyto kognitivní funkce: paměť, pozornost, reakční časy, exekutivní funkce, slovní plynulost a psychomotorické tempo; tedy funkce, které jsou u obou skupin pacientů nejčastěji a nejvýznamněji poškozeny. Také bylo provedeno orientační zjištění intelektového výkonu.

##### **Hypotéza**

Profil kognitivního deficitu u pacientů s depresivní poruchou bude v dílčích komponentách kognitivních funkcí odlišný od profilu kognitivních funkcí u pacientů se schizofrenií onemocněním.

##### **Výzkumný soubor**

Tvořilo jej celkem 47 pacientů psychiatrické kliniky Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno Bohunice, z toho 26 pacientů s diagnózou (F20) – první epizoda schizofrenie a 21 pacientů s diagnózou (F32) – depresivní porucha, první epizoda.

U pacientů se schizofrenií bylo průměrné trvání choroby 0,71 roku. Průměrné skóre škály zjišťující přítomnost a intenzitu pozitivních a negativních symptomů schizofrenie (PANSS) bylo: celkové skóre 97,81, pozitivní symptomy 22,70, negativní symptomy 25,89 a všeobecné PANNS bylo 49,21.

U pacientů s depresivní poruchou onemocnění trvalo v průměru 0,55 roku. Průměrné skóre v HAMD (Hamiltonova škála deprese) dosáhlo hodnoty 15,64, skóre v MADRS (škála Montgomeryho a Asbergové pro posuzování deprese) dosáhlo v průměru hodnoty 23,81.

Testovanými osobami byli muži ve věkovém rozmezí 18–39 let (med.=26) u pacientů se schizofrenií a 26–62 let (med.=38) u pacientů s depresivní poruchou (z toho 14 pacientů bylo nad 45 let).

Diagnóza byla stanovena přijímajícím lékařem – psychiatrem – dle kritérií MKN-10. U všech pacientů bylo v rámci jejich hospitalizace provedeno komplexní neuropsychologické vyšetření kognitivních funkcí. Toto vyšetření probíhalo individuálně u každého pacienta s ohledem na jeho zdravotní stav a míru unavitelnosti a bylo podle potřeby rozděleno na několik částí.

U pacientů s první epizodou schizofrenie vyšetření následovalo zpravidla po začátku medikace. U pacientů s depresivní poruchou vyšetření proběhlo v rámci týdenního „washout“, ještě před zahájením antidepresivní medikace.

#### Použité metody

Pro účely hodnocení kognitivního deficitu u deprese a schizofrenie byla sestavena komplexní baterie neuropsychologických testů. Celková doba vyšetření se pohybovala v průměru dvě až dvě a půl hodiny, nemocní ji prováděli podle svých schopností a aktuálních možností třeba i několik dnů.

*Jednalo se o následující testy:* inteligence – Ravenovy progresivní matrice; paměť – WMS-III (Wechslerova škála paměti – Wechsler Memory Scale); exekutivní funkce – WCST (Wisconsinský test třídění karet – Wisconsin Card Sorting Test); slovní plynulost – VFT (Test verbální fluence – Verbal fluency test); pozornost, psychomotorické tempo – Test cesty (Trail making test), CWT – Stroopův Color-Word Test, CPT – Test setrvalé pozornosti (Continuous performance test); reakční časy – měření vizuálního a auditivního reakčního času.

#### Statistika

Data byla zpracována pomocí statistických programů SPSS 11.5 for Windows. *Vzhledem k povaze dat bylo použito:* neparametrického pořadového testu Mann-Whitney U-Test, Spearmanova korelačního koeficientu, frekvenčních tabulek, metod popisné statistiky pro zjištění středních hodnot a směrodatné odchylky obou souborů.

## VÝSLEDKY

### Výkon v testu inteligence (Ravenovy progresivní matrice)

#### • Schizofrenní pacienti

Průměrný výkon (107,7 IQ) skupiny schizofrenních pacientů v testu inteligence spadá do pásma průměru (90–110 IQ), ve kterém se nachází 42,3 % všech výkonů schizofrenních pacientů v tomto testu.

#### • Depresivní pacienti

Průměrný výkon (124 IQ) skupiny depresivních pacientů v testu inteligence se nachází v pásmu nadprůměru (>110 IQ), do kterého spadá 76,2 % všech výkonů depresivních pacientů v tomto testu.

#### • Srovnání výkonu

Mezi skupinou schizofrenních pacientů a skupinou pacientů s depresí je **signifikantní rozdíl** ( $Z=-3,137$ ;  $p=0,002$ ) ve výkonu v testu inteligence, a to na 1% hladině významnosti. U skupiny schizofrenních pacientů byl výkon nižší.

### Výkon v testu paměti (Wechsler Memory Scale)

#### Bezprostřední sluchová paměť

#### • Schizofrenní pacienti

Průměrný výkon (82,9 MQ) skupiny schizofrenních pacientů v testu bezprostřední sluchové paměti se nachází v pásmu podprůměru (<90 MQ), do kterého spadá 69,2 % všech výkonů schizofrenních pacientů v tomto testu.

#### • Depresivní pacienti

Průměrný výkon (86,6 MQ) skupiny depresivních pacientů v testu bezprostřední sluchové paměti se nalézá v pásmu podprůměru (<90 MQ), do kterého spadá 66,7 % všech výkonů depresivních pacientů v tomto testu.

#### • Srovnání výkonu bezprostřední sluchové paměti

Mezi skupinou schizofrenních pacientů a skupinou pacientů s depresí **není signifikantní rozdíl** ( $Z=-0,504$ ;  $p=0,615$ ) ve výkonu v testu bezprostřední sluchové paměti. U skupiny schizofrenních pacientů byl však výkon nižší.

#### Bezprostřední zraková paměť

#### • Schizofrenní pacienti

Průměrný výkon (80,7 MQ) skupiny schizofrenních pacientů v testu bezprostřední zrakové paměti spadá do pásma podprůměru (<90 MQ), do kterého náleží 76,9 % všech výkonů schizofrenních pacientů v tomto testu.

#### • Depresivní pacienti

Průměrný výkon (85,6 MQ) skupiny depresivních pacientů v testu bezprostřední zrakové paměti se nachází v pásmu podprůměru (<90 MQ), do kterého spadá 66,7 % všech výkonů depresivních pacientů v tomto testu.



- *Srovnání výkonu bezprostřední zrakové paměti*

Mezi skupinou schizofrenních pacientů a skupinou pacientů s depresí **není signifikantní rozdíl** ( $Z=-1,126$ ;  $p=0,260$ ) ve výkonu v testu bezprostřední zrakové paměti. Znovu skupina schizofrenních pacientů měla výkon nižší.

#### **Bezprostřední paměť**

- *Schizofrenní pacienti*

Průměrný výkon (81,3 MQ) skupiny schizofrenních pacientů v testu bezprostřední paměti se nachází v pásmu podprůměru (<90 MQ), do kterého spadá 80,8 % všech výkonů schizofrenních pacientů v tomto testu.

- *Depresivní pacienti*

Průměrný výkon (84,3 MQ) skupiny depresivních pacientů v testu bezprostřední sluchové paměti náleží do pásma podprůměru (<90 MQ), do kterého spadá 66,7 % všech výkonů depresivních pacientů v tomto testu.

- *Srovnání výkonu bezprostřední paměti*

Mezi skupinou schizofrenních pacientů a skupinou pacientů s depresí **není signifikantní rozdíl** ve výkonu v testu bezprostřední paměti ( $Z=-0,279$ ;  $p=0,781$ ). Skupina schizofrenních pacientů dosáhla nižšího výkonu.

#### **Oddálená sluchová paměť**

- *Schizofrenní pacienti*

Průměrný výkon (83,2 MQ) skupiny schizofrenních pacientů v testu oddálené sluchové paměti se nachází v pásmu podprůměru (<90 MQ), které zahrnuje 69,2 % všech výkonů schizofrenních pacientů v tomto testu.

- *Depresivní pacienti*

Průměrný výkon (85,4 MQ) skupiny depresivních pacientů v testu oddálené sluchové paměti se opět nachází v pásmu podprůměru (<90 MQ), do kterého spadá 61,9 % všech výkonů depresivních pacientů v tomto testu.

- *Srovnání výkonu oddálené sluchové paměti*

Mezi skupinou schizofrenních pacientů a skupinou pacientů s depresí **není signifikantní rozdíl** ( $Z=-0,396$ ;  $p=0,692$ ) ve výkonu v testu oddálené sluchové paměti. Skupina schizofrenních pacientů podala výkon nižší.

#### **Oddálená zraková paměť**

- *Schizofrenní pacienti*

Průměrný výkon (79,9 MQ) skupiny schizofrenních pacientů v testu oddálené zrakové paměti se nachází v pásmu podprůměru (<90 MQ), do něhož spadá 80,8 % všech výkonů schizofrenních pacientů v tomto testu.

- *Depresivní pacienti*

Průměrný výkon (83,9 MQ) skupiny depresivních pacientů v testu oddálené zrakové paměti spadá do pásma podprůměru (<90 MQ), v němž se nachází 71,4 % všech výkonů depresivních pacientů v tomto testu.

- *Srovnání výkonu oddálené zrakové paměti*

Mezi skupinou schizofrenních pacientů a skupinou pacientů s depresí **není signifikantní rozdíl** ( $Z=-0,890$ ;  $p=0,374$ ) ve výkonu v testu oddálené zrakové paměti. U skupiny schizofrenních pacientů byl výkon opět nižší.

#### **Oddálené sluchové znovupoznání**

- *Schizofrenní pacienti*

Průměrný výkon (83,4 MQ) skupiny schizofrenních pacientů v testu oddáleného sluchového znovupoznání spadá do pásma podprůměru (<90 MQ), v kterém leží 65,4 % všech výkonů schizofrenních pacientů v tomto testu.

- *Depresivní pacienti*

Průměrný výkon (90,3 MQ) skupiny depresivních pacientů v testu oddáleného sluchového znovupoznání se nachází na hranici pásma průměru (90–110 MQ), co kterého spadá 42,9 % všech výkonů depresivních pacientů v tomto testu.

- *Srovnání výkonu oddáleného sluchového znovupoznání*

Mezi skupinou schizofrenních pacientů a skupinou pacientů s depresí **není signifikantní rozdíl** ( $Z=-1,160$ ;  $p=0,246$ ) ve výkonu v testu oddáleného sluchového znovupoznání. Skupina schizofrenních pacientů měla výkon nižší.

#### **Všeobecná paměť**

- *Schizofrenní pacienti*

Průměrný výkon (81,6 MQ) skupiny schizofrenních pacientů v testu všeobecné paměti leží v pásmu podprůměru (<90 MQ), co kterého spadá 73,1 % všech výkonů schizofrenních pacientů v tomto testu.

- *Depresivní pacienti*

Průměrný výkon (85,3 MQ) skupiny depresivních pacientů v testu všeobecné paměti náleží do pásma podprůměru (<90 MQ), v němž leží 76,2 % všech výkonů depresivních pacientů v tomto testu.

- *Srovnání výkonu všeobecné paměti*

Mezi skupinou schizofrenních pacientů a skupinou pacientů s depresí **není signifikantní rozdíl** ve výkonu v testu všeobecné paměti ( $Z=-0,535$ ;  $p=0,592$ ). Avšak skupina schizofrenních pacientů měla výkon opět nižší.

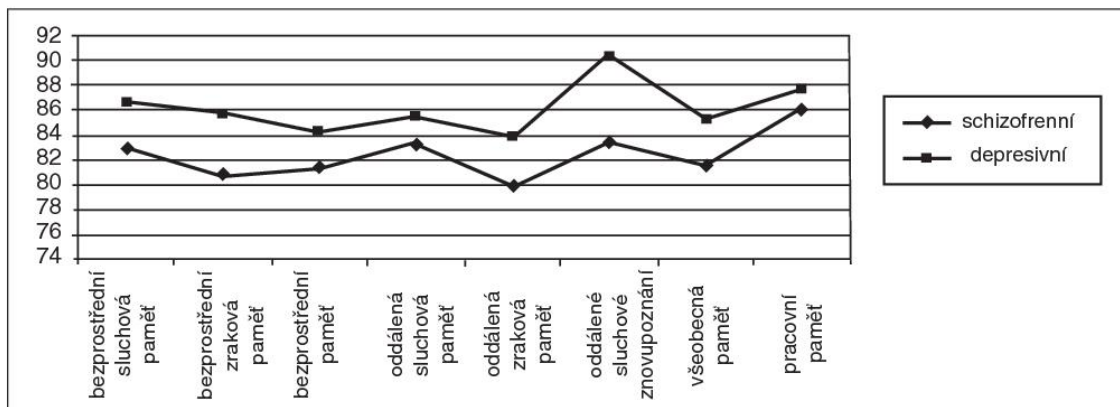
#### **Pracovní paměť**

- *Schizofrenní pacienti*

Průměrný výkon (86,0 MQ) skupiny schizofrenních pacientů v testu pracovní paměti se nachází v pásmu podprůměru (<90 MQ), do kterého spadá 73,1 % všech výkonů schizofrenních pacientů v tomto testu.

- *Depresivní pacienti*

Průměrný výkon (87,7 MQ) skupiny depresivních pacientů v testu pracovní paměti též ještě spadá do pásma podprůměru (<90 MQ), v němž leží i 57,1 % všech výkonů depresivních pacientů v tomto testu.



**Graf 1.** Výkony v testech paměti obou skupin pacientů.

• *Srovnání výkonu pracovní paměti*

Mezi skupinou schizofrenních pacientů a skupinou pacientů s depresí **není signifikantní rozdíl** ( $Z=-0,214$ ;  $p=0,830$ ) ve výkonu v testu pracovní paměti. Výkon skupiny schizofrenních pacientů byl ale nižší.

**VÝKONY V TESTU PAMĚTI OBOU SKUPIN PACIENTŮ**

Pro přehled průměrných výkonů v jednotlivých testech paměti uvádíme graf 1. Můžeme zde vidět rozdíly mezi výkony v těchto testech jak v rámci jedné skupiny pacientů, tak mezi oběma skupinami pacientů.

**Výkon v testu řídicích (exekutivních) funkcí (Wisconsinský test třídění karet)**

**Perseverativní odezvy**

• *Schizofrenní pacienti*

Průměrné skóre perseverativních odezev (96,2) skupiny schizofrenních pacientů ve Wisconsinském testu třídění karet se nachází v pásmu průměru (92–106), do kterého spadá 23,1 % veškerých skóre perseverativních odezev tohoto testu u schizofrenních pacientů.

• *Depresivní pacienti*

Průměrné skóre perseverativních odezev (87,8) skupiny depresivních pacientů ve Wisconsinském testu třídění karet spadá do pásma podprůměru (<91), ve kterém leží 61,9 % všech výkonů kategorie perseverativních odezev tohoto testu u depresivních pacientů.

• *Srovnání výkonu dimenze perseverativní odezvy*

Mezi skupinou schizofrenních pacientů a skupinou pacientů s depresí **není signifikantní rozdíl** v kategorii perseverativních odezev Wisconsinského testu třídění karet ( $Z=-1,349$ ;  $p=0,177$ ). Skupina depresivních pacientů měla výkon nižší.

**Perseverativní chyby**

• *Schizofrenní pacienti*

Průměrné skóre perseverativních chyb (95,2) skupiny schizofrenních pacientů ve Wisconsinském testu třídění karet se nachází v pásmu průměru (92–106), do kterého spadá 34,6 % všech výkonů schizofrenních pacientů v této kategorii testu.

• *Depresivní pacienti*

Průměrné skóre perseverativních chyb (88,0) skupiny depresivních pacientů ve Wisconsinském testu třídění karet spadá do pásma podprůměru (<91), do kterého spadá 57,1 % všech výkonů depresivních pacientů v této kategorii testu.

• *Srovnání výkonu v dimenzi perseverativních chyb*

Mezi skupinou schizofrenních pacientů a skupinou pacientů s depresí **není signifikantní rozdíl** ( $Z=-1,274$ ;  $p=0,203$ ) v skórech perseverativních chyb WCST. Výkon skupiny depresivních pacientů byl opět nižší.

**Odezvy na konceptuální úroveň**

• *Schizofrenní pacienti*

Průměrné skóre odezev na konceptuální úroveň (94,8) skupiny schizofrenních pacientů ve Wisconsinském testu třídění karet se nachází v pásmu průměru (92–106), do kterého spadá 19,2 % všech výkonů schizofrenních pacientů v této kategorii testu.

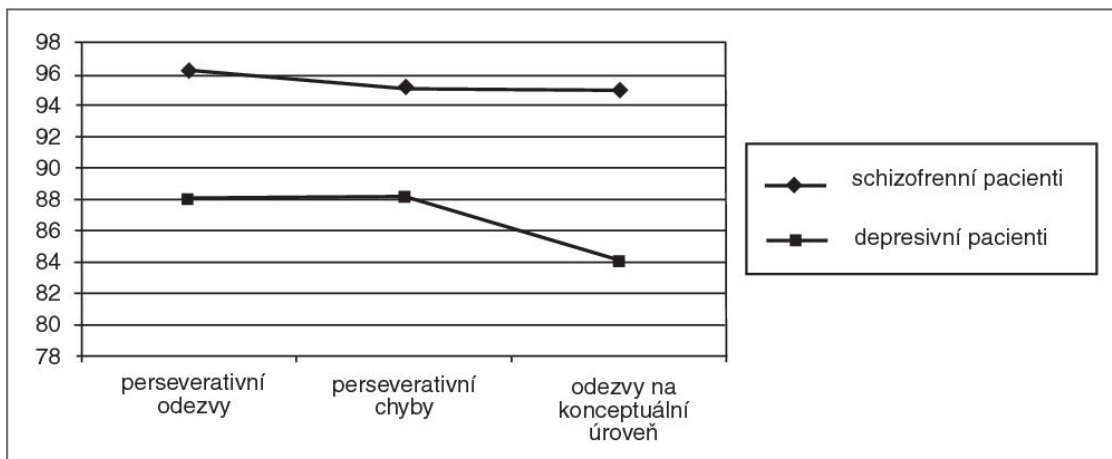
• *Depresivní pacienti*

Průměrné skóre odezev na konceptuální úroveň (84,1) skupiny depresivních pacientů ve Wisconsinském testu třídění karet leží v pásmu podprůměru (<91), do kterého spadá 66,7 % těchto výkonů.

• *Srovnání výkonu v dimenzi odezvy na konceptuální úroveň*

Mezi skupinou schizofrenních pacientů a skupinou pacientů s depresí **je signifikantní rozdíl** ( $Z=-1,969$ ;  $p=0,049$ ) ve skórech odezev na konceptuální úrovni WCST, a to na 5% hladině význam-





**Graf 2.** Výkony obou skupin pacientů v testu řídicích (exekutivních) funkcí.

nosti. U skupiny depresivních pacientů byl výkon statisticky signifikantně nižší.

Rozdíly mezi průměrnými výkony v jednotlivých kategoriích testu řídicích (exekutivních) funkcí u obou skupin pacientů nám ukazuje graf 2.

#### **Výkon v testu slovní plynulosti (Verbal Fluency Test)**

##### **Schizofrenní pacienti**

Průměrný výkon (30,6) skupiny schizofrenních pacientů v Testu verbální fluence se nachází na hranici pásma průměru (30–70), do kterého spadá 23,1 % všech výkonů schizofrenních pacientů v tomto testu.

##### **Depresivní pacienti**

Průměrný výkon (36,4) skupiny depresivních pacientů v Testu verbální fluence spadá do pásma průměru (30–70), v kterém leží 61,9 % všech výkonů depresivních pacientů v tomto testu.

##### **Srovnání výkonu**

Mezi skupinou schizofrenních pacientů a skupinou pacientů s depresí **není signifikantní rozdíl** ve výkonu v Testu verbální fluence ( $Z=-1,279$ ;  $p=0,201$ ). Skupina schizofrenních pacientů však podala nižší výkon.

#### **Výkon v Testu cesty (Trail Making test) – psychomotorické tempo, pozornost**

##### **Část A**

##### **Schizofrenní pacienti**

Průměrný výkon (4,42) skupiny schizofrenních pacientů v části A Testu cesty dosahuje pásma průměru (3–7), do kterého spadá 88,5 % všech výkonů schizofrenních pacientů v této části testu.

##### **Depresivní pacienti**

Průměrný výkon (3,76) skupiny depresivních pacientů v části A Testu cesty se nachází v pásmu průměru (3–7), do kterého spadá 76,2 % všech výkonů depresivních pacientů v této části testu.

##### **Srovnání výkonu v části A testu**

Mezi skupinou schizofrenních pacientů a skupinou pacientů s depresí **není signifikantní rozdíl** ( $Z=-1,106$ ;  $p=0,269$ ) ve výkonu v A části Testu cesty. U skupiny depresivních pacientů byl výkon nižší.

##### **Část B**

##### **Schizofrenní pacienti**

Průměrný výkon (5,62) skupiny schizofrenních pacientů v části B Testu cesty odpovídá pásmu průměru (3–7), do kterého spadá 73,1 % všech výkonů schizofrenních pacientů v této části testu.

##### **Depresivní pacienti**

Průměrný výkon (5,24) skupiny depresivních pacientů v B části Testu cesty spadá do pásma průměru (3–7), v němž se nachází 81,0 % všech výkonů depresivních pacientů v této části testu.

##### **Srovnání výkonu v části B testu**

Mezi skupinou schizofrenních pacientů a skupinou pacientů s depresí **není rozdíl** ve výkonu v B části Testu cesty ( $Z=-0,607$ ;  $p=0,544$ ). Skupina depresivních pacientů dosáhla nižší výkon.

#### **Výkon v testech pozornosti**

##### **Stroopův test**

##### **Schizofrenní pacienti**

Průměrný výkon (666,5 ms) skupiny schizofrenních pacientů ve Stroopově Color-Word Testu leží v pásmu podprůměru (>601 ms), do kterého spadá 80,8 % všech výkonů schizofrenních pacientů v tomto testu.

##### **Depresivní pacienti**

Průměrný výkon (655,1 ms) skupiny depresivních pacientů ve Stroopově Color-Word Testu spadá do pásma podprůměru (>601 ms), do kterého spadá 66,7 % všech výkonů depresivních pacientů v tomto testu.

##### **Srovnání výkonu ve Stroopově testu**

Mezi skupinou schizofrenních pacientů a skupinou pacientů s depresí **není signifikantní rozdíl**

( $Z=-0,663$ ;  $p=0,507$ ) ve výkonu ve Stroopově Color-Word Testu. U skupiny schizofrenních pacientů byl výkon nižší.

#### **Test setrvalé pozornosti**

- *Schizofrenní pacienti*

Průměrný výkon (424,5 ms) skupiny schizofrenních pacientů v Testu setrvalé pozornosti leží v pásmu podprůměru (>400 ms), do kterého spadá 61,5 % všech výkonů schizofrenních pacientů v tomto testu.

- *Depresivní pacienti*

Průměrný výkon (405,5 ms) skupiny depresivních pacientů v Testu setrvalé pozornosti se nachází na hranici pásma podprůměru (>400 ms), do kterého spadá 33,3 % všech výkonů depresivních pacientů v tomto testu.

- *Srovnání výkonu v Testu setrvalé pozornosti (CPT)*

**Rozdíl** ve výkonu v Testu setrvalé pozornosti mezi skupinou schizofrenních pacientů a skupinou pacientů s depresí **není signifikantní** ( $Z=-1,402$ ;  $p=0,161$ ). Skupina schizofrenních pacientů měla výkon nižší.

#### **Výkon v testech reakčního času**

##### **Vizuální reakční čas**

- *Schizofrenní pacienti*

Průměrný výkon (33,2 ms) skupiny schizofrenních pacientů v testu vizuálního reakčního času se nachází v pásmu podprůměru (>27 ms), do kterého spadá 92,3 % všech výkonů schizofrenních pacientů v tomto testu.

- *Depresivní pacienti*

Průměrný výkon (40,9 ms) skupiny depresivních pacientů v testu vizuálního reakčního času se vztahuje k pásmu podprůměru (>27 ms), ve kterém najdeme 95,2 % všech výkonů depresivních pacientů našeho vzorku v tomto testu.

- *Srovnání výkonu ve vizuálním reakčním čase*

Mezi skupinou schizofrenních pacientů a skupinou pacientů s depresí **je signifikantní rozdíl** ( $Z=-2,061$ ;  $p=0,039$ ) v průměrném vizuálním reakčním čase, a to na 5% hladině významnosti. Skupina depresivních pacientů podala statisticky signifikantně nižší výkon.

##### **Auditivní reakční čas**

- *Schizofrenní pacienti*

Průměrný výkon (23,8 ms) skupiny schizofrenních pacientů v testu auditivního reakčního času dosahuje pásma průměru (23–26 ms), které zahrnuje 46,2 % všech výkonů schizofrenních pacientů v tomto testu.

- *Depresivní pacienti*

Průměrný výkon (30,3 ms) skupiny depresivních pacientů v testu auditivního reakčního času se nachází v pásmu podprůměru (>27 ms), do kterého spadá 52,4 % všech výkonů depresivních pacientů v tomto testu.

- *Srovnání výkonu v auditivním reakčním čase*

Mezi skupinou schizofrenních pacientů a skupinou pacientů s depresí **je signifikantní rozdíl** ( $Z=-1,995$ ;  $p=0,046$ ) v průměrném auditivním reakčním čase, a to na 5% hladině významnosti. U skupiny depresivních pacientů byl výkon statisticky signifikantně nižší.

---

## **DISKUSE**

---

V naší studii v souladu s dostupnou odbornou zahraniční literaturou jsme potvrdili přítomnost kognitivního deficitu u dvou neuropsychiatrických onemocnění – schizofrenie a deprese. Profily kognitivního deficitu se u těchto onemocnění lišily.

Intelektová úroveň byla u skupiny schizofrenních pacientů průměrná [18]. Signifikantně se lišila od intelektové úrovně skupiny pacientů s depresivní poruchou, jejíž výkon v testu inteligence odpovídal pásmu nadprůměru. Je ale známým faktem, že námi použitý inteligenční test se při věkové korekci se vzrůstajícím věkem nadhodnocuje, čímž mohl ve svém důsledku zvýhodnit skupinu depresivních pacientů, kteří byli věkově starší než nemocní s první epizodou schizofrenie (pozn. rozdílný věk nástupu onemocnění).

Objektivní hodnocení paměťových funkcí bylo u obou skupin výrazně podprůměrné, s výjimkou oddáleného sluchového znovupoznání (rozpoznání dříve sluchově prezentovaných podnětů po určitém časovém oddálení mezi větším množstvím jiných podnětů) u skupiny pacientů s depresivní poruchou. To potvrzuje fakt, že nemocní s depresí mají více narušenou schopnost „aktivně si vzpomenout na určitou informaci“ než ji jen „pasivně“ poznat mezi předloženými možnostmi [35, 32, 9]. Na základě toho je možné se domnívat, že nemocní s depresivní poruchou selhávají zejména v těch testech, kde je zapotřebí vynaložit jistého úsilí k dosažení řešení. Rozdíl mezi skupinami v jednotlivých zkoumaných indexech paměti nebyl statisticky signifikantní, přesto ve výsledcích šlo sledovat uvedené trendy.

Skupina schizofrenních pacientů vykazovala širokou škálu postižení paměťových funkcí, jejichž deficit byl výraznější oproti skupině pacientů s depresí. Pacienti obou skupin měli ve shodě s literaturou [22, 33] obtíže při vybavování si obrázků, učení se verbálním párovým asociacím, při vyprávění příběhů, znovupoznávání tváří, uspořádávání písmen a čísel a prostorovém rozsahu. Nejnižších výkonů dosáhli v testu oddálené zrakové paměti, mírně horší výkony pak byly zaznamenávány v testech zrakové paměti oproti výsledkům v testech sluchové paměti. Relativně nejméně pak byla postižena pracovní paměť, která bývá ve studiích u pacientů se schizofrenií i s depresivní poruchou velmi často poškozena [6, 16, 25]. Toto si vysvětlujeme „měkkostí“ norem



paměťového testu WMS III., kde pro jednotlivá výkonnová pásma (průměr, podprůměr, nadprůměr) je veliké rozpětí hodnot.

U skupiny schizofrenních pacientů nebyl zaznamenán rozdíl mezi výsledky v testech bezprostřední a oddálené paměti, což je v rozporu s nálezy některých studií [12, 13] zatímco u skupiny pacientů s depresí byla pozorována lehká akcelerace zapomínání.

Pomocí WCST (Wisconsinského testu třídění karet) jsme ve shodě s literaturou [3, 4, 21, 26] potvrdili širokou škálu poškození vyšších exekutivních (řídících) funkcí u skupiny pacientů s depresí, zatímco výkon v tomto testu u skupiny schizofrenních pacientů odpovídal průměru. Rozdíl mezi oběma skupinami byl statisticky signifikantní pouze u dimenze odezev na konceptuální úroveň. Kognitivní narušení se u pacientů s depresí projevilo kognitivní rigiditou [34] – neschopností formovat, provádět a měnit kognitivní nastavení, sníženou schopností učit se z chyb a korigovat je. Poměrně časté byly perseverační vzorce (perseverační odpovědi, perseverační chyby). Řešení vyžadovalo schopnost strategického plánování, organizaci zkoumání, využití zpětné vazby a modulování odpovědi na podněty, kterou pacienti s depresí nedisponovali v dostatečné míře potřebné k úspěšnému řešení úkolů tohoto testu.

Jako důležitý faktor se zde jevil fakt, že depresivní pacienti mají větší tendenci soustředit se a zabírat symptomy a problémy souvisejícími s onemocněním [23, 24, 19, 37]. Někteří autoři považují tyto tendence za příčinu narušení exekutivních funkcí, jež se projevují shodně s výsledky našeho výzkumu, množstvím perseverativních chyb, tendencemi ke stereotypním odpovědím a neschopností generalizace.

Výkon v testu slovní plynulosti byl u obou skupin pacientů těsně nad hranicí podprůměru a průměru, což nasvědčuje mírnému narušení, bez signifikantního rozdílu mezi oběma skupinami. Skupina schizofrenních pacientů podala ve shodě s jinými studii výkon nižší [36, 15, 27], ale i skupina pacientů s depresivní poruchou vykazovala poruchu slovní plynulosti [5, 29], i když o něco nižší závažnosti než skupina nemocných se schizofrenií.

Vzhledem k podprůměrným výsledkům testů pozornosti obou skupin pacientů (ačkoli nebyl statisticky signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami) poukazujeme na narušenou úroveň cílené koncentrace pozornosti. Pacienti neudrželi pozornost po delší časové období a výrazný problém jim dělal přenos pozornosti jiným směrem (tzv. shifting) [34, 2, 5, 26]. Na podněty pacienti odpovídali pomaleji a často nepřiměřeně [34, 15]. Předpoklad, že pozornost negativně ovlivňují poruchy krátkodobé a pracovní paměti [20] – zvláště při testovém vyšetření, kdy nemocný někdy chybuje, protože

není schopen podržet v krátkodobé paměti testovou instrukci, byl v naší práci částečně potvrzen. Rychlost percepce v testech pozornosti byla u skupiny depresivních pacientů vzhledem k rychlosti percepce skupiny schizofrenních pacientů lepší, přestože psychomotorické tempo té samé skupiny bylo signifikantně nižší [26], a to v pásmu výrazného podprůměru. Podobně i výsledky v Testu cesty části A poukazují na mírně snížený výkon psychomotorického tempa skupiny pacientů s depresivní poruchou oproti skupině schizofrenních pacientů. Kdežto výkon v B části tohoto testu, která je lepším indikátorem flexibility, vizuomotorické koordinace a rozdělené pozornosti, spadal u obou skupin do pásma průměru. Tento nálezy je v rozporu s literaturou, která hovoří o poškozených vizuomotorických schopnostech zejména u pacientů s depresivní poruchou [6].

V testech reakčních časů, ať už na vizuální či auditivní podněty, byl mezi oběma skupinami statisticky signifikantní rozdíl. Skupina pacientů s depresivní poruchou vykazovala výrazně nižší výkon, který odpovídal podprůměrné úrovni.

Výše uvedené čtyři testy (Stroopův Color-Word Test, Test setrvalé pozornosti, Reakční časy a Test cesty) jsou mimo již zmíněné také ukazateli výkonové kapacity ve smyslu pracovního tempa a unavitelnosti, což jsou charakteristiky, ke kterým se vztahuje většina subjektivních stížností nemocných s depresí. V těchto testech nebyl signifikantní rozdíl mezi pacienty se schizofrenií a depresivní poruchou. Přesto nám tyto výsledky nepřímo ukazují na možný vliv únavy, zabírání se nemocí a neschopností vynaložit jisté úsilí k dosažení úspěšného řešení těchto testů zejména u nemocných s depresivní poruchou.

Důležitými vnějšími proměnnými, které mohly limitovat výsledky našeho výzkumu, jsou medicína, pohlaví, věk a vzdělání. Snažili jsme se, aby obě skupiny byly v rámci možnosti proto v těchto charakteristikách vyrovnané, u položky věku nebylo možné tuto podmínku splnit. Obě tato onemocnění se vyznačují specifickým věkem vzniku nemoci, jež se u obou skupin podstatně liší. Přesto z naší strany byla vynaložena snaha o co největší homogenizaci souboru, proto do studie byli zařazeni pouze muži, a to s první epizodou nemoci, co se týká schizofrenie, tak i depresivní poruchy. U nemocných se tedy jednalo o čerstvé narušení kognitivních funkcí, ne o chronický (reziduální) stav onemocnění.

---

## ZÁVĚR

Tato výzkumná práce ve shodě s literaturou jasně prokázala přítomnost kognitivního deficitu u skupiny schizofrenních pacientů a skupiny pacientů s depresí, i když v odlišné závažnosti a hloubce, co se týká jednotlivých sledovaných parametrů.

Výsledky výzkumu ukázaly, že statisticky signi-



fikantní rozdíl mezi skupinami se nacházel u testu inteligence v neprospěch schizofrenních pacientů, kteří podali nižší výkon, v testu exekutivních funkcí v neprospěch pacientů s depresivní poruchou, a v testech reakčních časů, kde signifikantně níže skórovali pacienti s depresí. V ostatních testech nebyl statisticky signifikantní rozdíl potvrzen, i když pacienti se schizofrenií ve sledovaných parametrech kognitivních funkcí (paměť, pozornost, verbální fluence...) podávali nižší výkon než pacienti s depresivní poruchou.

I když získané výsledky vzhledem k počtu vyšetřovaných nemocných nelze samozřejmě nijak

generalizovat, přesto je lze považovat za příspěvek k potvrzení přítomnosti kognitivního deficitu a jeho vzájemných odlišností u dvou nejvýznamnějších neuropsychiatrických onemocnění a také jako výzvu pro zabývání se touto problematikou i v budoucnosti, např. zaměřením se také na dynamiku kognitivního deficitu a jejího vzájemného srovnání u těchto dvou onemocnění.

*Tato práce vznikla za podpory Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví ČR IGA MZ ČR (projekt číslo: NR7990-3/2004) a Výzkumným záměrem MŠ ČR (projekt č. MSM0021622404).*

## LITERATURA

1. Austin, M., Mitchell, P., Goodwin, G.: Cognitive deficit in depression. *British Journal of Psychiatry*, 178, 2001, pp. 200–206.
2. Austin, M., Mitchell, P., Wilhelm, K., Parker, G., Hickie, I., Brodaty, H., Chan, J., Eysers, K., Milic, M., Hadzi-Pavlovic, D.: Cognitive function in depression: a pattern of frontal cognitive impairment in melancholia. *Psychological Medicine*, 29, 1999, pp. 73–85.
3. Austin, M., Ross, M., Murray, C., O'Carroll, R., Ebner, K., Goodwin, G.: Cognitive function in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 25, 1992, pp. 21–30.
4. Bazin, N., Perruchet, P., DeBonis, R., et al.: The dissociation of explicit and implicit memory in depressed patients. *Psychological Medicine*, 24, 1994, pp. 239–245.
5. Beats, B., Sahakian, B., Levy, R.: Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. *Psychological Medicine*, 26, 1996, 591–603.
6. Butters, M., Becker, J., Nebes, R., Zmuda, M., Mulsant, B., Polloch, B., Reynolds, Ch.: Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression. *American Journal of Psychiatry*, 157, 2000, pp. 1949–1954.
7. Calev, A.: Neuropsychological functions in psychiatric disorders. American Psychiatric Press, 1999, pp. 33–66.
8. Cassens, G., Wolfe, L., Zola, M.: The neuropsychology of depression. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 2, 1990, pp. 202–213.
9. Cohen, R., Weingartner, H., Smallberg, S., Pickar, D., Murphy, D.: Effort and cognition depression. *Archives of General Psychiatry*, 39, 1982, pp. 593–598.
10. Češková, E., Špaček, J., Šindelářová, M.: Kognitivní dysfunkce a efekt léčby u schizofrenní poruchy. *Československá psychologie*, 43, 1999, s. 527–535.
11. Gold, J., Randolph, C., Carpenter, C. et al.: The performance of patients with schizophrenia on the Wechsler Memory Scale – Revised. *Clinical Neuropsychologist*, 6, 1992, pp. 367–230.
12. Gold, J., Randolph, C., Carpenter, C., Goldberg, T., Weinberger, D.: Forms of memory failure in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 101, 1992, pp. 487–494.
13. Goldberg, T., Torrey, E., Gold, J., Ragland, J., Bigelow, L., Weinberger, D.: Learning and memory in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Psychological Medicine*, 23, 1993a, pp. 71–85.
14. Heaton, R., Gladsjo, J., Palmer, B., Kuck, J., Marcotte, T., Jeste, D.: Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Archives of Genetic Psychiatry*, 58, 2001, pp. 24–32.
15. Höschl, C., Libiger, J., Švestka, J.: *Psychiatrie*. Praha, TIGRIS, spol. s r. o., 2002.
16. Jeste, D., Heaton, S., Paulsen, J., Ercoli, L., Harris, M., Heaton, R.: Clinical and neuropsychological comparison of psychotic depression with nonpsychotic depression and schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 153, 1996, pp. 490–496.
17. Kučerová, H., Příkryl, R., Češková, E., Kašpárek, J., Perna, M.: Vlastní zkušenosti s vyšetřováním kognitivních funkcí u depresivní poruchy (Část 2.). *Česká a slovenská psychiatrie*, 99, 2003, s. 442–445.
18. Lenderová, Z.: Poruchy kognitivních funkcí u nemocných schizofrenií. *Prezentace na regionálním semináři o využití neuropsychologie v psychiatrii*. PK a FN Brno – Bohunice.
19. Lessar, I., Boone, K., Meringher, C. et al.: Cognition and white matter hyperintensities in older depressed patients. *American Journal of Psychiatry*, 153, 1996, pp. 1280–1287.
20. Liu, S., Chiu, Ch.-H., Chang, Ch.-J., Hwang, T.-J., Hwu, H., Chen, W.: Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. *American Journal of Psychiatry*, 159, 2002, pp. 975–982.
21. Murphy, F., Sahakian, B., Rubinsztein, J. et al.: Emotional bias and inhibitory control processed in mania and depression. *Psychological Medicine*, 29, 1999, pp. 1307–1321.
22. Ober, B., Vinogradov, S., Shenaut, G.: Semantic priming of category relations in schizophrenia. *Neuropsychology*, 9, 1995, pp. 220–228.
23. Palmer, B., Heaton, R., Paulsen, J., et al.: Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*, 11, 1997, pp. 437–446.
24. Palmer, B., Boone, K., Lessar, I., Wohl, M., Bernan, N., Miller, B.: Neuropsychological deficits among older depressed patients with predominantly psychological or vegetative symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 41, 1996, pp. 17–24.
25. Příkryl, R., Kučerová, H., Kašpárek, T., Češková, E., Špaček, J., Perna, M.: Kognitivní deficit a depresivní porucha (Část 1.). *Česká a slovenská psychiatrie*, 99, 2003, s. 430–432.
26. Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M., Pantelis, C.: Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychological Medicine*, 27, 2001, pp. 1277–1285.



27. **Raboch, J., Zvolský, P.:** Psychiatrie. Galén, Praha, 2001.
28. **Ravnkilde, B., Videbech, P., Clemmensen, K., Egander, A., Rasmussen, N., Rosenberg, R.:** Cognitive deficits in major depression. *Scandinavian Journal of Psychology*, 43, 2002, pp. 239–251.
29. **Reischies, F., Neu, P.:** Comorbidity of mild cognitive disorder and depression a neuropsychological analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 250, 2000, pp. 186–193.
30. **Richards, P., Ruff, R.:** Motivational effects on neuropsychological functioning: comparison of depressed versus nondepressed individuals. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 57, 1989, pp. 396–402.
31. **Rossell, S., David, A.:** The neuropsychology of schizophrenia: recent trends. *Current Opinion in Psychiatry*, 10, 1997, pp. 26–29.
32. **Roy-Byrne, P., Weingartner, H., Bierer, L., Thompson, K., Post, R.:** Effortful and automatic cognitive processes in depression. *Archives of General Psychiatry*, 43, 1986, pp. 265–267.
33. **Saykin, A., Gur, R., Mozley, P., Mozley, L., Resnick, S., Kester, D., Stafiniak, P.:** Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning. *Archives of General Psychiatry*, 48, 1991, pp. 618–624.
34. **Sharma, T., Harvey, P.:** Cognition in schizophrenia. Oxford University Press, 2000.
35. **Tancer, M., Brown, T., Evans, D., Ekstorm, D., Haggerty, J., Pedersen, C., Golden, R.:** Impaired effortful cognition in depression. Elsevier Scientific Publishers Ireland Ltd., 90, 1990, pp. 101–108.
36. **Tůma, I.:** Schizofrenie a kognitivní funkce. Praha, Psychiatrické centrum, 1999.
37. **Watkins, E., Brown, R.:** Rumination and executive function in depression: an experimental study. *Journal of Neurological Neurosurgical Psychiatry*, 72, 2002, pp. 400–402.

*Dodáno redakci: 19. 7. 2005*

*Po skončení recenzního řízení: 5. 9. 2005*

*Mgr. Hana Kučerová  
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: hkucerova@email.cz*

**POZOR !**

Vážení předplatitelé,  
blíží se konec kalendářního roku, a tedy i předplatitelského roku.

Pro přechod předplatného do roku 2006 nadále platí:

1. V případě, že nemáte zájem v předplatném pokračovat, je třeba se odhlásit, a to písemně. Pokud se neodhlásíte, budeme Vás dále považovat za předplatitele a budeme vymáhat platbu. Vyloučena není ani penalizace, neboť v souvislosti s vymáháním nám jako vydavateli vznikají vícenáklady.
2. Nastaly-li u Vás jakékoliv změny (adresy, jména, bydliště, zaměstnání, firmy atd.), ohlaste nám tuto změnu ihned, tedy dříve, než začneme rozesílat nové složenky a faktury.
3. Pokud hodláte pokračovat v předplatném beze změn, není třeba činit žádné zvláštní kroky. Složenky a faktury na rok 2006 obdržíte od nás samostatně poštou, nikoli vložené k časopisu.

Děkujeme za pochopení a těšíme se na další spolupráci.

*Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP  
Sokolská 31, 120 26 Praha 2  
fax: 224 266 226, e-mail: spalova@cls.cz*

Zájemci o nové předplatné mohou využít elektronické přihlášky na adrese <http://www.clsjep.cz>

Souhrnem lze říci, že u obou neuropsychiatrických onemocnění, tedy schizofrenie i depresivní poruchy, jde o celkové narušení kognice, neexistuje specifická porucha pro schizofrenii nebo jiné psychiatrické onemocnění, spíše je rozdíl v míře a intenzitě postižení a ovlivnění jednotlivých domén kognitivních funkcí a v časové komponentě samotného kognitivního narušení.

## **5 Neuropsychologická rehabilitace – možnosti rehabilitace kognitivních funkcí**

Narušení kognitivních funkcí u nemocných schizofrenií s sebou jednoznačně nese důsledky pro jejich běžný každodenní život. Výzkumy ukázaly, že kognitivní dysfunkce je nejdůležitější faktor nemoci, který souvisí se sociálními dovednostmi. Narušení kognitivních funkcí je spojováno s nepříznivou prognózou onemocnění, s nízkou kvalitou života a s neschopností nemocných vést samostatný a nezávislý život. Mnoho pacientů se schizofrenií není schopno si najít a udržet zaměstnání. Toto selhání je spojováno s nedostatečným osvojováním pracovních dovedností nebo se selháváním při výkonu v zaměstnání. V pozadí těchto nezdarů stojí kognitivní deficit. Pozitivní schizofrenní symptomy jako jsou hlasy, bludy, halucinace, ... ovlivňují pracovní činnost jen částečně, ale narušení kognitivních funkcí se ukazuje být jednou z hlavních příčin obtíží nemocných se schizofrenií v sociální a pracovní adaptaci, a kognitivní deficit se tak podstatnou mírou podílí na přímých i nepřímých nákladech péče o tyto nemocné<sup>13</sup>.

Sociální fungování, schopnost pracovního zapojení i kvalitu života lze ovlivnit zlepšením kognitivních funkcí. Zlepšení a rehabilitace kognitivního poškození může pacientům pomoci ve znovuzapojení do běžného života a umožnit jim vést plnohodnotný život.

Stejně tak i depresivní porucha může nemocným přinést dlouhotrvající narušení či snížení nejrůznějších schopností a funkcí, včetně kognitivních. A právě úroveň kognitivních funkcí se ukazuje jako důležitý faktor depresivního onemocnění, který souvisí se schopností opětovného začlenění pacientů do produktivního života. Ukazuje se opět i u depresivní poruchy, že narušené kognitivní fungování má významné psychosociální důsledky a snižuje kvalitu života. Může vést k potížím prožívat nezávislý a aktivní život, stejně tak jako může významně stěžovat návrat do práce. Oproti jiným psychiatrickým poruchám (např. schizofrenii) zahrnuje mnohem vyšší procento populace (5-19%).

Jistá míra narušení kognitivních funkcí není přítomna pouze u schizofrenie a depresivní poruchy, ale také u celé řady dalších neuropsychiatrických onemocnění jako jsou demence, bipolární afektivní poruchy, poruchy příjmu potravy, cerebrovaskulární a záchvatovitá onemocnění či úrazy hlavy<sup>46</sup>. Proto se v posledních letech dostává do popředí zájmu odborníků různých specializací neuropsychologická rehabilitace kognitivních funkcí.

V průběhu času se tak zájem odborníků logicky přesunul z „pouhé“ deskripce narušených kognitivních domén u jednotlivých neuropsychiatrických onemocnění, přes zmapování změn



kognitivního deficitu v čase, tedy jeho dynamiky, až po snahu najít vhodné neuropsychologické nástroje k jeho ovlivnění.

Studie zaměřující se na tuto problematiku ukazují, že neuropsychologická rehabilitace může efektivně ovlivnit narušené kognitivní funkce. Nezbytné však je, aby si terapeut ujasnil teoretický princip, dle kterého přistoupí ke kognitivnímu deficitu a pak si kladl adekvátní a realistické cíle. Někdy jde v rehabilitaci o to, že i mírné zlepšení jediné domény je pro nemocného velkým úspěchem a např. očekávání toho, že se kognitivní funkce upraví úplně na premorbidní úroveň může být naprosto nerealistické a v přístupu k nemocnému člověku zcela nežádoucí. V dnešní době existují i algoritmy, rehabilitační vodítka, ve kterých jsou doporučení, jak ovlivnit funkci pozornosti, paměti anebo jak vést efektivní trénink pomocí počítače. Jako nejefektivnější rehabilitační přístup v praxi se ukazuje být holistický přístup, který se zaměřuje na postiženého jako na celek. Co se týče jednotlivých kognitivních funkcí, nejlépe lze ovlivnit pozornost.

**Přikrylová Kučerová H, Rodriguez M.** Možnosti rehabilitace kognitivních funkcí. *Psychiatry News*. 2012; 1(2): 14 – 18.

Autorský podíl: 50 %

# Možnosti rehabilitace kognitivních funkcí

Hana Přikrylová Kučerová, Mabel Rodriguez  
Psychiatrická klinika LF MU

V posledních letech se neuropsychologická rehabilitace dostává do popředí zájmů odborníků různých specializací. Vzrůstá počet získaných mozkových poškození, především v důsledku automobilových nehod (Chirivella, 2001). Díky moderní lékařské péči přežívá více lidí se závažnějšími traumaty než v minulosti, a tak se zároveň zvyšuje počet a prodlužuje se věk lidí, kteří tyto nehody přežívají s trvalými následky. Mozková poškození mají za následek kognitivní poruchy trvale zhoršující úroveň fungování v každodenním životě a neumožňující vést samostatný život.

Kromě takto získaných poruch se s kognitivními deficity setkáváme u mnoha dalších neuropsychiatrických onemocnění: primárních kognitivních poruch, neurodegenerativních onemocnění, jakými jsou např. demence Alzheimerova typu, demence vaskulární etiologie, jiných demencí (Pickova, Creutzfeld-Jakobova, Huntingtonova nebo Parkinsonova choroba, HIV infekce a jiné), u vývojových poruch, jakými jsou například poruchy učení, autismus, ale také u psychiatrických onemocnění jako schizofrenie, deprese, bipolární afektivní porucha, schizoafektivní porucha a v neposlední řadě i u běžného procesu stárnutí.

Navzdory pokroku v oblasti farmakoterapie kognitivních dysfunkcí (např. kognitiva typu inhibitorů acetylcholinesterázy, nootropika, antipsychotika druhé generace) je vlastní klinický přínos medikace mnohdy málo výrazný, a proto je zapotřebí dalších terapeutických intervencí. Jednou z neefektivnějších strategií je rehabilitace kognitivních funkcí, která nachází své uplatnění u všech podskupin postižených, ať už u lidí po traumatu či nemocných se základním neuropsychiatrickým onemocněním. Podle přístupu lze hovořit buď o „kognitivní reme-

diaci“, která se pokouší pomocí opakovaného nácviku a osvojování si kompenzačních strategií posilovat specifické funkce, nebo o „kognitivní adaptaci“, která pomáhá nemocným překonat jejich deficit modifikací prostředí (Kurtz 2003).

## Vymezení pojmů v neuropsychologické rehabilitaci

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, 2003).

Často se v literatuře vedou spory o tom, zda naše práce s pacientem se dá nazvat rehabilitací, nebo zda jde o remediaci. Pojmy remediace a rehabilitace rozlišují Spaulding, et al. (1998). Remediace nastupuje poté, co se rozvinou nové dovednosti, které nahradí nebo kompenzují ztracené nebo poškozené procesy, které jsou terapií napravovány. Ke zlepšení dochází díky facilitaci a spontánnímu procesu, tyto změny by měly být trvalého charakteru. Při remediaci se uplatňují kognitivní tréninkové a opakované tréninkové programy. 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, zatímco remediace se snaží posílit i ty slabé.

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 jedná se o multidisciplinární záležitost. Spolupracují při ní odborníci z různých oblastí: neurologie, psychiatrie, psychologie a neuropsycholo-



Ilustrační fotografie

gie, 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 vč. rodinné psychoterapie. 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, zvládání bolesti (Carpenter, Tyerman, 1999).

**Neuropsychologická rehabilitace je terapeutická intervence, která splňuje obdobná obecná kritéria jako psychoterapie, farmakoterapie a jiné léčebné přístupy a to tím, že:**

- opírá se o teoreticko-metodologický rámec
- přihlíží k individuálním požadavkům nemocného
- má určitou pravidelnost a přetrvávající efekt
- je efektivní zejména v praktickém životě (tzv. efekt generalizace)

#### **Praktická doporučení pro provádění neuropsychologické rehabilitace**

Kognitivní deficit je považován za důležitou patologickou dimenzi mající vliv i na funkční výsledné stavy onemocnění, jakými jsou zařazení do komunity, řešení sociálních problémů a získávání psy-

chosociálních dovedností (Rodriguez, et al. 2002). Na počátku každé rehabilitace stále zůstává podrobné neuropsychologické vyšetření, které je nejen klíčové pro cílené plánování rehabilitačních 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 rehabilitace by mělo být i klinickopsychologické vyšetření (zaměřené na osobnost, emoce, aktuální psychopatologii).

Podle většiny autorů musí kognitivní rehabilitace splňovat určitá kritéria, bez kterých se nelze obejít (Mateer, 2003; Chirivella, 2001; 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 a přístupy, bez něhož nelze rehabilitaci vůbec zahájit (viz níže). Principy lze shrnout následovně:

**Kdy začít.** Kertesz (1993) rozděluje podle druhu poškození dvě 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 rehabilitace, 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.

**Individualizace.** 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 rehabilitaci ze strany nemocného a jeho rodiny.

**Spolupráce.** Dopad nemoci se netýká jen pacienta,



ale i jeho rodiny. Bez jejich začlenění do rehabilitace a naslouchání jejich potřebám bude naše práce nekomplexní.

**Postižení vs. deficit a poškození.** Rehabilitace má mít za cíl zlepšit postižení, trénink se snaží zmírnit deficit. Neuropsychologická rehabilitace ovlivňuje přímo poškození, nejde tedy o to, aby se poškození léčilo, ale aby se zmírnilo.

**Cíl a plán.** Tyto zásady vyplývají ze splnění předchozích.

**Dynamika a přizpůsobení.** Kognitivní rehabilitace je dynamický proces, metody, cíle a plány by se v jejím průběhu měly přizpůsobovat potřebám a podmínkám klientů.

**Zhodnocení funkcí a kognitivních změn.** Ke sledování změn a pokroku nestačí neuropsychologické testy, je nutno použít i subjektivní funkční škály. Neuropsychologické testy pro evaluaci by měly mít ekologickou validitu.

**Osobnost a její dynamika.** Nutno počítat s tím, že nemocný se vyrovnává se změnami v sobě samém a ve svém okolí. Nároky na adaptaci jsou vysoké a neobejdou se bez určité odezvy.

### Dalšími faktory, které ovlivňují účinnost rehabilitace, jsou:

**Pacientův věk.** Větší šanci na zlepšení narušených mozkových funkcí má pacient spíše mladší.

**Premorbidní intelektová úroveň (IQ).** Mnoho výzkumných studií prokázalo, že vyšší premorbidní IQ (nejčastěji odhadováno z dosaženého vzdělání) dává větší šanci k nápravě.

**Celkové zdraví a integrita mozku.** Nejen, že špatný zdravotní stav zhoršuje výsledky rehabilitace, ale ta někdy ani nemůže být ze zdravotních důvodů zahájena. Také schopnost různých testů predikovat další stav pacienta závisí na mnoha okolnostech. Ukazuje se, že relativně lépe lokalizované poškození mozku podléhá snadněji rehabilitaci. Důležité je,

aby se brzy po cévní mozkové příhodě, či jiném poškození mozku, navrátily základní dovednosti, na kterých pak může rehabilitace stavět. Pro dobrou prognózu je nutné, aby byla šance, že některé intaktní části mozku převzou ztracené funkce.

**Sociální prostředí.** Ačkoliv je proces rehabilitace záležitostí dvou lidí, tedy pacienta a terapeuta, její výsledek silně ovlivňují reakce sociálního prostředí, přičemž nejdůležitější jsou reakce pacientovy rodiny. Ta může poskytovat pacientovi podporu a motivaci, nebo může léčbu sabotovat. Součástí komplexní péče by tedy měla být i rodinná terapie, která by pomohla rodině postiženého zbavit se pocitů bezmocnosti a umožnila by jí i nemocnému usnadnit vzájemnou interakci. Důležitou součástí rehabilitace bývají také tak zvané domácí úkoly, se kterými můžou jednotliví rodinní příslušníci pacientovi pomáhat.

**Motivace.** Pacientova motivace je klíčovým faktorem úspěšné rehabilitace. Motivování může probíhat mnoha různými způsoby, zde jsou zmíněny jen ty nejzákladnější: pokrok při rehabilitaci, sociální zpětná vazba, vývoj vztahu mezi pacientem a terapeutem apod.

**Emocionální problémy.** Následkem poranění mozku a souvisejícího stresu mnohdy bývají doprovodné poruchy jako například deprese, agresivní reakce vůči ošetřujícímu personálu nebo rodině, změna sebepečetí nebo ztráta iniciativy. Terapie těchto problémů pak musí být nezbytnou součástí rehabilitačního programu.



Ilustrační obrázek

**Přístupy, strategie, modely.**

Rozsah článku neumožňuje přinést úplný přehled všech možných přístupů, strategií a modelů, proto uvádíme jen některé.

**Restorativní vs. kompenzační model**

Restorativní model předpokládá zlepšení deficitu určité funkce pomocí opakovaného tréninku této funkce (Ben-Yishay a Diller, 1993).

- Restorativní model je úspěšný při kognitivní rehabilitaci pozornosti. Stav pozornosti se vzájemně ovlivňuje s jinými kognitivními funkcemi a ovlivňuje naše každodenní efektivní fungování. Obecně se věří, že pozornost se dá zlepšit cvičením a opakovanou praxí (Mateer, 2003). Pacient trénuje např. s počítačovým programem, začíná nejdřív s nácvikem vigilance a postupně se přidávají cvičení na zlepšení funkce střídavé pozornosti.

Kompenzační model se snaží deficit obejít a pomocí jiných funkcí a technik nalézt a naučit se substituční strategii a tím vyrovnat deficit (Ben-Yishay a Diller, 1993).

- Kompenzační strategie se nejvíce užívají při rehabilitaci poruch paměti. Pacient se naučí „kompenzovat“ svůj deficit tím, že používá hodinky, alarmy, kalendáře, zápisníky, kapesní elektronické diáře, beeper, aj. Používá je např. k připomínání času medikace, mobilním telefonem může terapeut zavolat pacienta a připomenout mu určitý úkol (Mateer, 2003).

Přestože odpověď na otázku, co a kdy použít, není jednoznačná, následující model Robertsona a Murre (1999) nám může částečně pomoci. Podle tohoto modelu jsou rychlost a mechanismy uzdravení závislé na velikosti léze, velikosti poškození nervových okruhů, úrovni spojení uvnitř neuronální sítě a na dosavadních zkušenostech. Tak například malá léze, která jen nepatrně narušila menší konektivitu v rámci většího nervového okruhu, se pravděpodobně obejde bez rehabilitace. Střední léze narušující podstatně, ale ne zcela, spojení v rámci nervových okruhů bude možno rehabilitovat pomocí restorativních procesů a těžké léze, která narušily nervový okruh, bude třeba rehabilitovat kompenzačními procesy, jakými jsou substituce (nebo kompenzace) a funkční reorganizace.

**Rehabilitace směrem „shora-dolů“ nebo „zdola-nahoru“**

Dalším problémem rehabilitace je, kterou funkcí začít. Kulišťák (2003) tento přístup definuje otázkou: kde začít? Začít „shora“ zna-

mená začít komplexními činnostmi a tím postihnout jednotlivé kognitivní funkce. Další možností je naopak začít trénink „zdola“ tím, že se zaměříme na nácvik jednotlivých kognitivních funkcí – bdělosti, pozornosti, vnímání, paměti, řeči, myšlení a řešení problémů a postupně dojdeme ke komplexnějším činnostem.

Většina rehabilitačních programů staví na tzv. modelu „zdola-nahoru“. Pokud budeme chápat koncept psychické činnosti v rámci modelu zpracování informací, tak si rehabilitaci lze představit tak, že postihujeme několik funkcí najednou, ale na rozdílné úrovni.

**Počítačové rehabilitační programy**

Neuropsychologická rehabilitace pomocí počítačů vznikla na pomoc řadě neurologických a psychiatrických pacientů, u kterých je zjevné poškození psychických funkcí, nebo u kterých je výkonnost funkčně snížena. Jedná se o typ nápravy „in vitro“, u níž se předpokládá, že zlepšení výkonů „v laboratoři“ bude mít efekt v celkovém zlepšení zdravotního stavu.

Neuropsychologické tréninkové programy se používají jednak jako samotný prostředek zvyšování výkonnosti (hospitalizovaní pacienti), nebo jako citlivý prostředek ke sledování procesu údravy.

Práce spočívá v tom, že pacientovi aplikujeme pomocí počítače určité problémy; v průběhu více sezení zvyšujeme jejich náročnost a očekáváme, že s postupující údravou se bude jeho výkon zlepšovat. Apriori předpokládáme, že lepší výkony v rámci sezení jsou spojeny s aktivitou, pozorností a výkonností mimo sezení.

K výhodám využití počítačů v rehabilitaci patří komplexnost, zpětná vazba (kvalitní, znázornění reakčních časů u jednotlivých úkolů, výkon v procentech), schopnost motivace (charakter počítačových her), flexibilita, přesnost a rozmanitost (neúnavnost a přesnost počítače v reagování na dobré výkony i chyby pacienta), přesnost zpracování, usnadnění práce terapeuta. Mezi nevýhody patří nevhodné použití (u starší generace stále přetrvává strach z počítačů a techniky), potíže při zacházení s nimi ze

strany pacienta, generalizace zlepšení na praktický život, dril – nepřináší velký efekt (jako bychom pacienta nutili zapamatovat si dlouhou básně a čekali, že se mu tímlepší celý komplex paměti).

Neuropsychologické rehabilitační počítačové programy – zřejmě nejrozšířenější u nás jsou: Train the Brain, RehaCom, Rehabit, Cognition, PCC CogRe-HaB, Neurop, Memorfit.

### Virtuální realita v neurorehabilitaci

Virtuální realitu chápeme jako vhodný počítačový program, který umožňuje uživateli interakci a ponoření se do počítačem generovaného a simulovaného prostředí. Virtuální realita nabízí možnost vytvořit testovací a tréninkové prostředí, které umožňuje přesné řízení složitých podnětů, za nichž lze exaktně zhodnotit jak výkon člověka, tak i cíleně rehabilitovat nejjednodušší motorické akty i nejsložitější kognitivní funkce. Programy rehabilitace ve virtuální realitě směřují ke všem základním psychickým funkcím. První pokusy s užitím virtuální reality mají kolegové v rehabilitačním ústavu Slapy nad Vltavou.

Závěrem lze říci, že neuropsychologická, neboli kognitivní rehabilitace, má čím dál tím větší místo v moderní neuropsychologii. Tlak zařadit postiženého člověka znovu do společnosti a pracovního procesu nepřichází jen od okolní společnosti, ale především od samotného postiženého a jeho blízkých. Studie ukazují, že neuropsychologická rehabilitace může efektivně ovlivnit kognitivní deficit. K získání dobrých výsledků v rehabilitaci je však třeba, aby si terapeut ujasnil teoretický princip, podle kterého přistoupí ke kognitivnímu deficitu, a pak si při rehabilitaci musí klást realistické cíle. Za tímto účelem jsou dnes publikovány i rehabilitační vodítka, ve kterých se například doporučuje, jak ovlivnit funkci pozornosti, paměti, nebo jak vést efektivní trénink pomocí počítače. Neefektivnější praktický rehabilitační přístup se zdá být holistický přístup, který se zaměřuje na postiženého jako na celek. Pokud jde o funkce, ukazuje se, že nejlépe lze ovlivnit funkce pozornosti. Pro celkovou rehabilitaci, zvláště pro počítačovou, se především doporučuje aby přístup terapeuta byl aktivní, aby se rehabilitace nestala pouhým drilem, ale aby se při ní postižený naučil strategie řešení úloh, aby reha-

bitace motivovala i tím, že se programuje podle individuálních potřeb. Důležité také je, aby se rehabilitovaní odnaučili některé vzorce chování, které vznikly jako kompenzační mechanismus. Teprve po odnaučení těchto vzorců je možné začít s efektivní intervencí.

Díky neuropsychologické rehabilitaci může mít terapeut pocit, že jeho práce je komplexní a může vidět její praktické výsledky. K tomu, aby rehabilitace byla skutečně efektivní, je zapotřebí dodržet dva základní principy: individualizaci a generalizaci. Náš přístup by měl vždy přihlížet ke konkrétním potřebám každého pacienta, charakteru jeho kognitivního postižení, osobnostním charakteristikám, potřebám, možnostem a širšímu sociálnímu kontextu. Rehabilitace se nemůže omezovat jenom na laboratorní prostředí, vždy musíme uvažovat o praktické aplikovatelnosti nabytých dovedností v reálných podmínkách.

V České republice zájem o neuropsychologickou rehabilitaci roste úměrně s větší informovaností o nejnovejších trendech v kognitivní rehabilitaci a rostoucími požadavky ze strany postižených a jejich blízkých. Patrné je také rozšíření spektra rehabilitovaných, už se nejedná pouze o neurologické pacienty s traumatem mozku nebo po mozkové příhodě, ale i o nemocné s dalšími neuropsychiatrickými poruchami, jakými jsou schizofrenie, deprese, bipolární afektivní porucha, schizoafektivní porucha atd.

PhDr. Hana Přikrylová Kučerová, Ph.D.,

PhDr. Mabel Rodriguez Ph.D.

Psychiatrická klinika LF MU

e-mail: [kucerovahanka@gmail.com](mailto:kucerovahanka@gmail.com)

Literatura je k dispozici u autorky článku.

Závěrem této kapitoly lze konstatovat, že ve výzkumu jsme se posunuli od „pouhé“ deskripce kognitivního narušení k hledání možností, jak ho prakticky ovlivnit. V běžné klinické praxi je však kvalitní neuropsychologická rehabilitace, dostupná pro běžné psychiatrické pacienty, zatím „hudbou budoucnosti“ a přitom má velký potenciál umožnit a ulehčit psychiatricky nemocným návrat do běžného každodenního života.



## 6 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS)

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) představovala na začátku 21. století relativně novou léčebnou metodu, která byla v psychiatrii používána nejprve zejména v léčbě depresivní poruchy, dále k léčbě dalších psychických poruch a jejich specifických příznaků včetně negativních příznaků i kognitivního deficitu u schizofrenie. Její velký přínos spočívá v tom, že je schopna přímo, ale i prostřednictvím transsynaptického přenosu nepřímo, modulovat neuronovou aktivitu korových mozkových oblastí a neuronálních okruhů<sup>47</sup>. Dále je rTMS také používána v neurofyziologickém výzkumu, kde se uplatňuje při měření nejruznějších kortikálních ukazatelů.

### 6.1 Stručná historie a popis rTMS

Ačkoliv použití magnetického pole v medicíně má dlouhou historii a princip elektromagnetické indukce byl objeven Faradayem již roku 1832, trvalo ještě dlouho, než byla sestavena repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS). Na začátku 20. století sice patentovali vídeňští psychiatři Adrian Pollacsek a Berthold Beer léčbu deprese a neuróz přístrojem využívajícím elektromagnetického pole, který vypadal překvapivě podobně modernímu TMS zařízení<sup>48</sup>, moderní aplikace rTMS (jež pracuje právě na principu elektromagnetické indukce) je však relativně novou záležitostí rozvíjející se zhruba od poloviny osmdesátých let dvacátého století.

Autorem prvního moderního TMS přístroje byl Anthony T. Barker.

**Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS)** je léčebná metoda, při které je elektrická aktivita mozku ovlivňována působením pulzního magnetického pole o síle 1,5-2 Tesla. Bývá aplikována několikrát, opakovaně, odtud tedy název repetitivní. Jedná se o metodu neinvazivní, nevyžadující žádnou anestezii. Nestacionární magnetické pole prochází přes lebku a bezbolestně indukuje elektrický potenciál v mozkové kůře. Indukované pole je nejvyšší v blízkosti cívky a ovlivňuje mozkovou aktivitu do vzdálenosti 1,5 až 2 centimetrů. Sekundární proud je zhruba stotisíckrát slabší než primární proud v cívce<sup>49</sup>. rTMS můžeme označit za „elektrickou stimulaci bez elektrod“<sup>48</sup>. Účinky rTMS nejsou totiž přímým výsledkem působení magnetického pole, ale jsou způsobeny vyvolaným sekundárním elektrickým proudem. Po rTMS dochází k aktivaci neuronů, k hormonálním, metabolickým a hemodynamickým změnám.

Tvar indukovaného elektrického pole závisí na tvaru cívky, na jejím umístění a orientaci vůči tkáním a také na elektrické vodivosti tkání. Proud indukovaný v mozku protéká paralelně s rovinou cívky, přibližně paralelně s rovinou mozku, neboť cívka se umísťuje tangenciálně k povrchu lebky.

Současné stimulatory jsou schopny vytvořit ne pouze jeden pulz, ale celou sérii (train) magnetických pulzů. Magnetické pulzy mohou být aplikovány jednotlivě, nebo v párech s několika milisekundovou pauzou mezi nimi (tzv. párová stimulace), anebo opakovaně v sekvenci (train) trvající sekundy až minuty (tzv. repetitivní transkraniální magnetická stimulace, rTMS). První dvě se používají především pro výzkumné a diagnostické účely, rTMS se využívá zejména v léčbě některých neuropsychiatrických poruch<sup>50</sup>.

Původně byly rTMS přístroje pouze nízkofrekvenční ( $\leq 1$  Hz) – (slow nebo low frequency rTMS). Až později vznikly vysokofrekvenční přístroje (rapid nebo high frequency rTMS), schopné vytvářet pulzy o frekvenci 20 Hz i více – uvádí se až 50 Hz (o vysokofrekvenční rTMS hovoříme při frekvenci  $\geq 1$  Hz, tzn. ke stimulaci dochází častěji než jednou za sekundu)<sup>48</sup>.

## 6.2 Praktické provedení rTMS

Praktické provedení spočívá v přiložení elektromagnetické cívky v plastovém pouzdře na povrch hlavy (viz obr. 1). Vedle vlastní aplikace – spuštění a nastavení přístroje – musí předcházet stanovení motorického prahu (motoric treshold) a zaměření místa aplikace. Motorický práh je definován jako nejnižší intenzita stimulace, která v případě její aplikace na motorický kortex vyvolá kontrakci svalu (nejčastěji drobného svalu ruky, např. musculus abductor pollicis brevis) alespoň v pěti z deseti po sobě následujících pokusech<sup>51</sup>. Nejčastěji užívaná intenzita stimulace se většinou pohybuje mezi 80 a 120% individuálního klidového motorického prahu. K dalším parametrům stimulace patří délka série pulzů (train) a také délka pauzy mezi nimi (intertrain), celkový počet pulzů během jednoho sezení (session), celkový počet jednotlivých sezení, lokalizace stimulační cívky, její typ (nejčastěji se při rTMS používá tzv. osmičková cívka – figure-of-eight; dále existují cívky oválné, kónické apod.) a její orientace vůči hlavě<sup>52</sup>.



Obr. 1: Praktické provedení rTMS (<http://pni.unibe.ch/artword/Brainweek.gif>)

### 6.3 Indikace rTMS zejména v psychiatrii

Účinky rTMS se využívají zejména při léčbě neurologických onemocnění jako je Parkinsonova choroba<sup>53,54</sup> a Huntingtonova chorea. Obecně je možno pomocí rTMS ovlivnit mnoho mozkových funkcí jako je pohyb, zraková percepce, paměť, reakční čas, řeč a náladu. rTMS se také používá k mapování motorického kortexu, pro zjišťování lokalizace funkcí, smyslových oblastí a korové excitability. V závislosti na parametrech rTMS mohou repetitivní magnetické stimuly buď zvýšit nebo snížit excitabilitu dané mozkové oblasti. Výhodou rTMS je možnost měnit frekvenci stimulace – nízká frekvence způsobuje inhibici stimulovaných oblastí, naopak vysokofrekvenční stimulace aktivuje. Od tohoto faktu se tedy odvíjí široké spektrum psychických poruch, na jejichž léčbu lze rTMS použít.

V psychiatrii se rTMS uplatňuje zejména u léčby deprese<sup>55,56,57,58</sup>, u které je považována za účinnou a dostupnou, převážně adjuvantní léčbu.

U jiných psychických onemocnění, jako je např. schizofrenie se rTMS používá zatím spíše experimentálně a to k léčbě negativních příznaků schizofrenie (vysokofrekvenční rTMS) či rezistentních sluchových halucinací (nízkofrekvenční rTMS)<sup>59,60</sup>.

K dalším experimentálním indikacím rTMS patří léčba mánie (vysokofrekvenční stimulace pravého prefrontálního kortexu<sup>61</sup>, dále léčba obsedantně kompulzivní poruchy OCD<sup>62,63,64,65,66,67</sup>. V odborné literatuře dále nalézáme snahy o využití rTMS v léčbě dalších psychických poruch, jako je posttraumatická stresová porucha<sup>68</sup>, panická porucha a poruchy příjmu potravy, zejména mentální bulimie<sup>69</sup>.



## 6.4 Kontraindikace rTMS

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace se řadí k pacienty velmi dobře tolerovaným a relativně bezpečným léčebným a diagnostickým metodám v psychiatrii<sup>70</sup>. I přesto má určité omezení. K absolutním kontraindikacím patří: kovové předměty v kranii, zavedený kardiostimulátor, implantovaná léková pumpa, zvýšený intrakraniální tlak, anamnéza epilepsie, elektroencefalografické abnormality zvyšující záchvatovou pohotovost, užívání léků snižujících záchvatový práh. Mezi relativní kontraindikace se řadí dětský věk, těhotenství, závislost na psychoaktivních látkách, diagnózy, u kterých se neprokázal dostatečný účinek, např. těžká depresivní porucha s psychotickými příznaky (rTMS se zde prokázala jako méně účinná než elektrokonvulzivní terapie, ECT).

Mezi další nežádoucí účinky rTMS se dle odborné literatury dá zařadit mírná bolest v místě stimulace, která se vyskytuje asi u 10-30% pacientů, občas se mohou objevit mírné a přechodné bolesti hlavy velmi dobře reagující na běžně dostupná analgetika<sup>71,72,73</sup>. V odborné literatuře bylo také u pár pacientů popsáno přechodné zvýšení sluchového práhu<sup>74</sup>.

Psychické nežádoucí účinky rTMS jsou popisovány jako velmi vzácné. Byl popsán přesmyk do mánie u několika pacientů s bipolární afektivní poruchou, kde rTMS byla aplikována v léčbě depresivní epizody a v jednom případě se uvádí rozvoj psychotických příznaků po aplikaci rTMS<sup>75,76</sup>.

K nejzávažnějšímu negativnímu účinku rTMS patří vyvolání epileptického záchvatu u jedince bez predispozic k záchvatovému onemocnění. Dle Tučka je však toto riziko velmi nízké, výskyt se udává okolo jednoho případu u tisíce či méně. Na celém světě bylo popsáno zhruba deset případů takového výskytu epileptického záchvatu. Takový záchvat se objevuje přímo během aplikace rTMS nebo velmi krátce po ní a v žádném případě po něm nehrozí riziko rozvoje epilepsie<sup>71</sup>.

## 7 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) u schizofrenie

### 7.1 Ovlivnění negativních příznaků schizofrenie pomocí rTMS

Neurozobrazovací studie ukazují na spojitost mezi hypofrontalitou a negativními příznaky a kognitivním deficitem u schizofrenie<sup>77</sup>. Taktéž je u schizofrenie opakovaně popisována narušená dopaminergní neurotransmise<sup>78</sup>. Ačkoli specifický účinek rTMS na neurotransmisi není zcela známý, bylo opakovaně prokázáno, že rTMS o vysoké frekvenci (10-20Hz) zvyšuje mozkovou excitabilitu, zatímco nízkofrekvenční rTMS (1 Hz) ji snižuje. Bylo také prokázáno, že vysokofrekvenční rTMS aplikovaná nad levým prefrontálním kortexem zvyšuje mozkovou perfúzi a potažmo i metabolismus této oblasti, zatímco nízkofrekvenční rTMS má efekt zcela opačný<sup>79</sup>.

Animální i humánní studie prokázaly, že vysokofrekvenční rTMS aplikovaná nad oblastí levého prefrontálního kortexu (PFC) moduluje uvolnění dopaminu v mezolimbickém a mezostriatálním systému mozku. Mnoho studií také našlo prefrontální hypoaktivitu jako známku sníženého metabolismu u pacientů s negativními příznaky schizofrenie. Pozitivní vliv rTMS na negativní příznaky schizofrenie je proto spatřován ve schopnosti restituce prefrontálního hypometabolismu modulací perfúze, mozkového metabolismu a neuronální excitability<sup>80</sup>.

Do roku 2011 bylo provedeno 17 studií, které ověřovaly účinnost rTMS na negativní příznaky schizofrenie a dvě metaanalýzy<sup>80</sup>. Jak ve svém přehledovém článku shrnuje Příkryl, farmakoterapie negativních příznaků dosáhla pravděpodobně v této oblasti svého limitu, a jedním z nejnadějnějších nefarmakologických přístupů v klinické praxi se zdá být právě rTMS<sup>80</sup>. Většina provedených studií dospěla k závěru, že rTMS je účinná metoda v léčbě negativních příznaků schizofrenie. Problémem prováděných studií zůstává nízký počet zařazených pacientů, různorodý profil negativních příznaků, rozličné stimulační parametry či nepřítomnost delšího sledování přetrvávání efektu stimulace u většiny studií. Z metaanalýz dokonce vyplývá, že účinnost rTMS na negativní příznaky schizofrenie je vyšší, než je tomu u současných antipsychotik. Výhodu rTMS ve srovnání s antipsychotiky lze také spatřovat ve výskytu nežádoucích účinků, jejichž výskyt je obecně u rTMS nízký<sup>80</sup>.

Z novějších studií můžeme zmínit např. studii W. X. Quana a kolegů, kteří potvrdili účinnost vysokofrekvenční rTMS aplikované nad dorzolaterálním prefrontálním kortexem (DLPFC) na negativní příznaky schizofrenie. Šesti týdenní léčba pomocí rTMS vedla k významnému

ústupu negativní schizofrenní psychopatologie v aktivní skupině oproti placebové skupině a tento efekt přetrvával po dobu dalších 24 týdnů<sup>81</sup>.

Studie Wobrocka, která zahrnovala 175 zkoumaných osob, zjistila, že léčba vysokofrekvenční rTMS aplikovanou nad levý DLPFC byla velmi dobře tolerována, ale nebyl potvrzen statisticky významný rozdíl ve zlepšení negativní schizofrenní symptomatologie mezi skupinou léčenou aktivní rTMS oproti skupině s placebovou rTMS, stejně tak tomu bylo u depresivních symptomů a kognitivních funkcí, kde nebyly nalezeny žádné významné rozdíly mezi oběma skupinami (aktivní versus sham stimulace). Tyto výsledky jsou rozdílné od výsledků prezentovaných v dříve publikovaných třech metaanalýzách<sup>82</sup>.

Z novějších metaanalýz můžeme uvést metaanalýzu Shiho a spolupracovníků, která provedla analýzu prospektivních studií zaměřujících se na terapeutickou aplikaci rTMS na negativní symptomy schizofrenie a sledovala efekt, jak nízkofrekvenční, tak i vysokofrekvenční rTMS. Výsledky této metaanalýzy navrhuji rTMS jako efektivní způsob léčby negativní symptomatologie u schizofrenie. Jako proměnné ovlivňující velikost pozitivního efektu rTMS uvádějí autoři délku trvání nemoci, frekvenci stimulace, umístění stimulační cívky a intenzitu samotné stimulace<sup>83</sup>.

Náš tým přispěl k výzkumu vlivu rTMS na negativní příznaky studií, jejímž cílem bylo zjistit, zda vysokofrekvenční stimulace levého DLPFC u pacientů stabilizovaných na antipsychotické medikaci povede ke snížení závažnosti negativních příznaků schizofrenie. Ukázalo se, že augmentace antipsychotik vysokofrekvenční stimulací levého DLPFC (kombinace vysoké frekvence, maximální intenzity stimulace, dostatečný počet stimulačních sezení-15) vedla ke statisticky signifikantnímu poklesu negativní schizofrenní symptomatologie.

Přikryl R, Ustohal L, Kašpárek T, **Kučerová H**, Skotáková S, Češková E. Augmentace antipsychotik repetitivní transkraniální magnetickou stimulací vede k ústupu negativních příznaků schizofrenie. *Ceska Slov Psychiatr.* 2007; 103 (2): 80-84.

Přikryl R, Ustohal L, **Přikrylova Kucerova H**, et al. A detailed analysis of the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on negative symptoms of schizophrenia: A double-blind trial. *Schizophr Res.* 2013; 149 (1-3): 167-173. IF=4,453

Autorský podíl: 25 %



---

# Augmentace antipsychotik repetitivní transkraniální magnetickou stimulací vede k ústupu negativních příznaků schizofrenie

---

Příkryl R., Ustohal L., Kašpárek T., Kučerová H., Skotáková S., Češková E.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno,  
přednostka prof. MUDr. E. Češková, CSc.

---

## SOUHRN

Cílem práce bylo ověřit, zda augmentace antipsychotik vysokofrekvenční stimulací levého prefrontálního kortexu o celkovém počtu 15 stimulačních sekcí bude účinná ve snížení závažnosti negativních příznaků schizofrenie v podmínkách otevřené studie. Do studie bylo zařazeno 12 pacientů se schizofrenií s výraznou negativní symptomatologií, kteří byli dlouhodobě stabilizováni na antipsychotické medikaci. Stimulační léčba rTMS byla prováděna každý pracovní den, tedy 5krát týdně, do celkového počtu 15 procedur. Vlastní výkon rTMS byl definován lokalizací aplikace (levý dorzolaterální prefrontální kortex), intenzitou magnetické stimulace v % MP (110 % MP), frekvencí stimulace (10Hz), trváním série pulzů (10 sec.), intervaly mezi sekvencemi (30 sec.) a celkovým počtem aplikovaných stimulů (1500). Během stimulační léčby rTMS došlo ke snížení závažnosti negativních schizofrenních příznaků, což je vyjádřeno statisticky významným poklesem mediánových skóreů negativní subškály PANSS (o 32 %) a SANS (o 59 %). Kombinace vysoké frekvence (min. 10Hz), maximální intenzity stimulace (tj. 110 % motorického prahu) a dostatečný počet stimulačních sezení (15 min.) jsou faktory, které určují účinnost rTMS v této indikaci. Augmentace antipsychotik vysokofrekvenční stimulací levého prefrontálního kortexu o celkovém počtu 15 stimulačních sekcí byla účinná ve snížení závažnosti negativních příznaků u pacientů se schizofrenií.

**Klíčová slova:** léčba, negativní příznaky, rTMS, schizofrenie.

## SUMMARY

**Příkryl R., Ustohal L., Kašpárek T., Kučerová H., Skotáková S., Češková E.: Augmentation of Antipsychotics by Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Leads to a Remission of Negative Symptoms of Schizophrenia**

The objective of the study was to verify whether augmentation of antipsychotics by high-frequency stimulation of the left prefrontal cortex involving the total of 15 stimulation sessions would prove efficient in reducing the seriousness of negative symptoms of schizophrenia in an open-trial design. The study included 12 patients with schizophrenia characterized by marked negative symptomatology who had been stabilized on antipsychotic medication for a long time. rTMS stimulation was applied every working day, i.e. 5 times a week, up to the total of 15 treatment sessions. rTMS application was defined by application site (left dorsolateral prefrontal cortex), intensity of magnetic stimulation in % of MT (110% of MT), stimulation frequency (10 Hz), pulse series duration (10 sec), intervals between sequences (30 sec) and the total of stimuli applied (1500). The rTMS stimulation therapy succeeded in reducing the seriousness of negative symptoms of schizophrenia, which was reflected in a significant reduction of the median scores of the subscales for negative symptoms of PANSS (by 32%) and SANS (by 59%). The combination of a high frequency (10 Hz), maximum stimulation intensity (i.e. 110% of MT) and a sufficient number of stimulation sessions (at least 15) is what makes rTMS efficient in this indication. Augmentation of antipsychotics by high-frequency stimulation of the left prefrontal cortex consisting in 15 stimulation sessions reduced the seriousness of negative symptoms in schizophrenic patients.

**Key words:** treatment, negative symptoms, rTMS, schizophrenia.

*Čes. a slov. Psychiat., 103, 2007, No. 2, pp. 80–84.*

---

## 1. ÚVOD

Pozitivní psychotické příznaky jsou u schizofrenie snadněji rozpoznatelné a následně i léčebně ovlivnitelné než příznaky negativní. Ty však opro-

ti pozitivním příznakům v mnohem větší míře ovlivňují sociální i pracovní zařazení pacientů, včetně jejich celkové kvality života. Oploštělá emotivita, ochuzení řeči, anhedonie, nedostatek vůle či psychomotorické zpomalení výrazně postihují pacientovy schopnosti, i když pozitivní příznaky

schizofrenie již vymizely. Větší závažnost negativních příznaků v začátku onemocnění také souvisí s nepříznivým průběhem schizofrenie. I když ovlivnění negativních příznaků pomocí antipsychotik druhé generace je významnější než u první generace, přesto je považováno z klinického hlediska za neuspokojivé. Nedostatečně účinná léčba negativních příznaků schizofrenie je v současnosti považována za jeden z největších problémů léčby schizofrenie [11].

Zobrazovací metody v souladu s postmortem studiemi prokazují u schizofrenie funkční i strukturální abnormality zejména v mozkových oblastech frontálního a vnitřního temporálního laloku. Vzájemné neuronální spoje, zprostředkované hlavně dopaminem, glutamátém či gamaaminomáselnou kyselinou, mezi korovými (zejména frontální lalok, přední cingulum a temporální lalok) a podkorovými oblastmi (thalamus, bazální ganglia, hipokampus, amygdala aj.) jsou narušené a nefunkční. Funkční zobrazovací techniky umožňují identifikovat narušené neuronální okruhy spojené s určitým endofenotypem schizofrenie. Negativní příznaky schizofrenie jsou spojeny se sníženou neuronální aktivitou kůry frontálních a temporálních laloků. Hypometabolismus mozečku se potom pravděpodobně spolupodílí na nižší aktivitě neuronálních drah mezi mozečkem, thalamem a frontálním lalokem. Narušené neuronální okruhy mohou být důsledkem či kompenzací narušeného frontálního laloku. Pro patofyziologický podklad negativních příznaků schizofrenie se zdá být klíčové zejména narušení okruhů mezi mozkovou kůrou, thalamem a mozečkem a spojí mezi limbickým systémem a frontálním lalokem [14].

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) představuje možnost přímé, ale i prostřednictvím transsynaptického přenosu nepřímé modulace neuronové aktivity zejména korových mozkových oblastí a příslušných neuronálních okruhů. Použití rTMS v léčbě negativních příznaků schizofrenie je založeno na dvou teoretických základech. Vysokofrekvenční rTMS aplikovaná nad frontálními oblastmi mozku nejen zvyšuje jejich metabolismus, ale navíc i uvolňuje endogenní dopamin v ipsilaterálním nucleu caudatu. Účinek rTMS na negativní příznaky schizofrenie je pravděpodobně podmíněn aktivací mezolimbického a mezostriatálního dopaminergního systému [15].

Dosavadní zkušenosti s léčbou negativních příznaků pomocí rTMS jsou poměrně malé. Do současnosti bylo provedeno celkově deset studií o celkovém počtu 170 zařazených pacientů. Šest z nich bylo zaslepených [6, 8, 10, 12, 13, 16], zbývající čtyři otevřené [1, 2, 4, 7]. S výjimkou počátečních nízkofrekvenčních pokusů se jednalo výhradně o vysokofrekvenční stimulace levého prefrontálního kortexu. Do studií byli zařazení pacienti s převážujícími negativními příznaky na stabilní medikaci antipsychotiky, farmakologická léčba byla během

stimulace rTMS ponechávána beze změny. Polovina studií našla statisticky významné snížení závažnosti negativních příznaků [1, 7, 8, 12, 16], ve dvou případech byl pokles ale hodnocen jako klinicky nevýznamný [1, 7]. Klinicky i statisticky významné zmírnění negativních příznaků bylo tedy prokázáno ve třech studiích [8, 12, 16], ve všech případech se jednalo o dvojitě zaslepené pokusy s vysokofrekvenční stimulací frekvenčního rozmezí 8-20Hz aplikované nad oblastí levého prefrontálního kortexu během deseti stimulačních sekcí. Počet deseti stimulačních sekcí byl maximální ve všech provedených studiích. Jelikož ze studií léčby deprese pomocí rTMS víme, že léčebný účinek stimulace se zvyšuje s množstvím aplikovaných impulzů, což lze dosáhnout nejlépe zvýšením počtu stimulačních sekcí, je otázkou, zda i léčba negativních příznaků pomocí rTMS by neměla také užitek z aplikace většího počtu stimulačních impulzů [5].

Cílem naší otevřené studie bylo ověřit, zda augmentace antipsychotik vysokofrekvenční stimulací levého prefrontálního kortexu o celkovém počtu 15 stimulačních sekcí bude účinná ve snížení závažnosti negativních příznaků schizofrenie.

---

## 2. METODIKA

---

### 2.1 Charakteristika zkoumaného souboru

Studie byla navržena jako otevřená, naturalistická, prospektivní studie. Byli do ní zařazeni muži přijatí k hospitalizaci na Psychiatrické klinice Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice v Brně splňující kritéria pro schizofrenii (F20) dle Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize (MKN-10), diagnostická kritéria pro výzkum, a kteří byli dlouhodobě (minimálně po dobu 6 týdnů) stabilizováni na antipsychotické medikaci, byla u nich přítomna výrazná negativní schizofrenní symptomatologie, avšak bez přítomnosti jiné psychiatrické komorbidity (poruchy nálad, úzkostné poruchy, poruchy osobnosti apod.). Diagnóza byla ověřena dvěma na sobě nezávislými psychiatry. Věk zařazených nemocných byl v rozmezí 18 až 60 let. Do studie nebyli zařazeni pacienti, u kterých se v minulosti vyskytovalo či v současnosti je přítomno onemocnění neurologické (včetně epilepsie či abnormního EEG záznamu), kardiovaskulární, cerebrovaskulární, endokrinní, systémové autoimunitní, abúzus psychoaktivních látek, včetně závislosti na alkoholu, nebo akutní riziko suicidia. Všichni zařazení pacienti podepsali informovaný souhlas. Studie byla schválena místní etickou komisí a splňuje podmínky Helsinské deklarace lidských práv.

### 2.2 Schéma vyšetření a léčby zkoumaného souboru

Pacienti byli ponecháni na dosavadní zavedené antipsychotické medikaci, která během stimulační



**Tab. 1.** Mediánové skóry škál PANSS a SANS před a po rTMS.

Škála	Před rTMS		Po rTMS		Statistické srovnání*	
	Medián	S.D.	Medián	S.D.	Z	p
Pozitivní subškála PANSS	7,50	1,49	7,00	1,29	1,60	0,11
Negativní subškála PANSS	22,00	5,00	15,00	5,51	3,06	0,01
Všeobecná subškála PANSS	29,00	5,25	23,00	3,98	2,93	0,01
Celkový PANSS	57,50	9,85	45,50	9,57	3,06	0,01
SANS	70,00	16,49	29,00	20,63	3,06	0,01

\* Wilcoxon Matched Pairs Test: porovnání mediánových skóre před a po rTMS

léčby nebyla nijak měněna. Stimulační léčba rTMS byla prováděna každý pracovní den, tedy 5krát týdně, do celkového počtu 15 procedur. Před a po léčbě byla závažnost psychopatologie vyhodnocena pomocí škály pozitivních a negativních příznaků schizofrenie (the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) [9], negativní příznaky byly speciálně hodnoceny navíc pomocí škály hodnotící negativní příznaky schizofrenie (SANS) [3].

### 2.3 Metodika provádění rTMS

Aplikace rTMS začínala stanovením individuálního motorického prahu pacienta a zaměřením místa stimulace. Motorický práh (MP) je registrován pomocí elektromyografu (EMG) na m. abductor pollicis brevis lat. dx. Stanovení MP je definováno jako nejnižší stimulační aktivita, která z 10 jednotlivých impulzů povede k nejméně 5 motorickým potenciálům o velikosti amplitudy minimálně 50 mV. Vlastní výkon rTMS je definován lokalizací aplikace (levý dorzolaterální prefrontální kortex), intenzitou magnetické stimulace v % MP (110 % MP), frekvencí stimulace (10Hz), trváním série pulzů (10 sec.), intervaly mezi sekvencemi (30 sec.) a celkovým počtem aplikovaných stimulů (1500). Během celé aplikace, byl sledován klinický stav a technické údaje aplikace včetně teploty stimulační cívky. Při dodržování bezpečnostního protokolu aplikace je riziko komplikací zanedbatelné. Ke stimulaci byl použit přístroj Magstim Super Rapid, pro zhodnocení motorického prahu EMG MedelecSynergy.

### 2.4 Analýza dat

Pro analýzu dat byl využit statistický program „Statistica“ (StatSoft, Inc. (2001). STATISTICA Cz [Softwarový systém na analýzu dat], verze 6). Data byla charakterizována deskriptivní a zpracována neparametrickou statistikou, byly vyhodnoceny velikosti průběhových změn ve škálách PANSS a SANS.

## 3. VÝSLEDKY

### 3.1 Charakteristika souboru

Do studie bylo zařazeno 12 pacientů o průměrném věku 32,92 let (SD=9,48) a průměrným trváním nemoci 64,75 měsíců (SD=65,63). U 10 z nich byla diagnostikována paranoidní schizofre-

nie (F 20.0) a u zbývajících dvou nediferencovaná schizofrenie (F 20.6). Pacienti byli léčeni monoterapií antipsychotikem: šest pacientů olanzapinem, čtyři risperidonem a po jednom klozapinem a sulpiridem. Průměrná dávka antipsychotik v chlorpromazinových ekvivalentech byla 209,25 mg denně (SD=153,21). Všichni pacienti absolvovali léčbu rTMS bez komplikací.

### 3.2 Charakteristika klinického stavu

Mediánové skóry škál PANSS a SANS před zahájením a po ukončení rTMS jsou zobrazeny v tabulce 1.

Během stimulační léčby rTMS došlo ke snížení závažnosti negativních schizofrenních příznaků, což je vyjádřeno statisticky významným poklesem mediánových skóre negativní subškály PANSS (o 32 %) a SANS (o 59 %). Z dalších sledovaných parametrů se statisticky významně snížila závažnost všeobecných schizofrenních příznaků (o 21 %) i celkového skóre PANSS (o 21 %). Úroveň pozitivních schizofrenních příznaků zůstala bez statisticky významné změny.

## 4. DISKUSE

Augmentace antipsychotik vysokofrekvenční stimulací aplikovanou nad oblastí levého prefrontálního kortexu vedla k významnému snížení intenzity negativních schizofrenních příznaků. Toto snížení dosáhlo nejen statistické významnosti, ale pokles o 32 % vyjádřený negativní subškálou PANSS či o 59 % ve škále SANS opravňuje považovat pokles závažnosti negativních příznaků za významný také z klinického hlediska.

Ústup negativních příznaků schizofrenie pomocí vysokofrekvenční rTMS, aplikovanou nad oblastí levého prefrontálního kortexu, byl prokázán v předchozích třech dvojité zaslepených studiích [8, 12, 16].

V roce 2000 publikoval Rollnik a jeho kolegové práci, jejímž cílem bylo posoudit účinnost rTMS u pacientů se schizofrenií v podmínkách jednoduše zaslepené, kontrolované studie. Bylo do ní zařazeno 12 nemocných (8 mužů a 4 ženy) se schizofrenií na stabilizované dávce antipsychotik. Byl stimulován levý dorzolaterální prefrontální kortex, každému pacientovi bylo aplikováno dvacet dvousekundových stimulačních sekcí (trainů)



v průběhu dvaceti minut (800 pulzů v jedné sekci, celkově 10 stimulací v průběhu dvou týdnů). Pro stimulaci byla užitá osmičková cívka, neúčinnost placebové skupiny (tzv. „sham“ stimule) byla dána polohou stimulační cívky k povrchu hlavy. Polovina pacientů byla léčena skutečnou a druhá polovina neúčinnou „sham“ stimulací. Skutečná rTMS vedla ke statisticky signifikantnímu poklesu závažnosti schizofrenních příznaků, při „sham“ stimulaci k této změně nedošlo [16].

Pres pozitivní závěr Rollnikovy studie byla další práce publikována až v roce 2003. Jednalo se o dvojité slepou studii Langgutha a spolupracovníků. Do studie bylo zařazeno celkově dvacet pacientů se schizofrenií anebo schizoafektivní poruchou s převládajícími farmakorezistentními negativními příznaky. Všichni byli na stabilizované dávce antipsychotik. Pacienti byli léčeni vysokofrekvenční (10 Hz) stimulací nad oblastí levého prefrontálního kortexu stimulační intenzitou 110 % MP během deseti sezení. U pacientů léčených skutečnou rTMS došlo oproti „sham“ stimulaci k významnému snížení závažnosti negativních příznaků [12].

Třetí studií, která našla efektivitu rTMS v léčbě negativních příznaků schizofrenie, je práce Jina z roku 2005. Do studie bylo zařazeno 27 pacientů s výraznými negativními schizofrenními příznaky, stimule probíhala denně po dobu dvou týdnů oboustranně nad oblastí dorzolaterálního prefrontálního kortexu za užití různých stimulačních frekvencí: 8–13 Hz (tak zvaná alfa frekvence), 3 Hz, 20 Hz nebo neúčinná „sham“ stimule. Teoretickým podkladem této práce je hypotéza, že mozková alfa frekvence (8–13 Hz), detekovaná pomocí EEG (elektroencefalografie), souvisí s výskytem a závažností negativních příznaků schizofrenie. Výsledky tento předpoklad potvrdily, protože rTMS o frekvenci „alfa“ (8–13 Hz) vedla k výraznějšímu ústupu negativních příznaků ve srovnání se zbývajícími třemi léčebnými modalitami [8].

Výsledky naší studie potvrzují dříve publikované závěry, že vysokofrekvenční rTMS, aplikovaná nad oblastí levého prefrontálního kortexu, má potenciál ke zmírnění závažnosti negativních příznaků schizofrenie. Výraznou redukcí negativních

příznaků, prokázanou v naší práci, přičítáme zejména skutečnosti, že pacienti absolvovali 15 stimulačních sezení, což je zatím nejvíce ze všech provedených studií. Ukazuje se, že kombinace vysoké frekvence (min. 10Hz), maximální intenzity stimule dle doporučených bezpečnostních postupů ( tj.110 % motorického prahu) a dostatečný počet stimulačních sezení (jako optimální se nám jeví alespoň 15 stimulací) jsou faktory, které určují účinnost rTMS v této indikaci. Práce, které použily nižší stimulační hodnoty ať již v kterémkoliv parametru, nedosáhly v ovlivnění negativních schizofrenních příznaků takového efektu [2, 4, 10].

Na naše výsledky je pochopitelně nutné nahlížet optikou síly otevřené studie, kdy nemůžeme vyloučit případný vliv placebo, který je součástí každé léčebné modality, včetně rTMS. Také skutečnost, že všichni pacienti byli hospitalizováni a účastnili se psychotherapeutických a ergoterapeutických procedur spojených s pobytem na psychiatrické klinice, mohla přispět k vyššímu zaktivování pacientů a následnému případnému ústupu negativních příznaků. Na druhou stranu je však nutné říci, že pouhá sama hospitalizace i se zapojením do všech činností na oddělení nevede u našich pacientů ke zmírnění negativních schizofrenních příznaků, případně rozhodně toto zmírnění nedosahuje takové míry jako při současné aplikaci rTMS. K vyloučení těchto vlivů se jeví jako vhodné uspořádat studii ve dvojité zaslepeném uspořádání, která by využila námi navržené stimulační parametry.

---

## ZÁVĚR

---

Závěrem lze konstatovat, že augmentace anti-psychootik vysokofrekvenční stimulací levého prefrontálního kortexu o celkovém počtu 15 stimulačních sezení byla účinná ve snížení závažnosti negativních příznaků u pacientů se schizofrenií.

### Poděkování

*Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. 7986-3 a výzkumným záměrem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR MSM0021622404.*

---

## LITERATURA

---

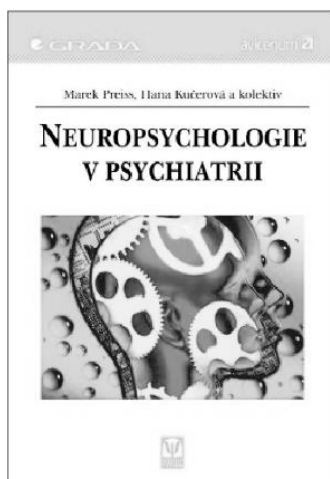
1. Cohen, E., Bernardo, M., Misana, J., Arrufat, F. J., Navarro, V., Valls, S.: Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: a pilot study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 67, 1999, pp. 129-130.
2. Feinsod, M., Kreanin, B., Chistyakov, A., Klein, E.: Preliminary evidence for beneficial effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia. *Depress Anxiety*, 1998, 7, pp. 65-68.
3. Filip, V. et al. :Praktický manuál psychiatrických posuzovacích stupnic. Psychiatrické centrum Praha, 1997.
4. Geller, V., Grisaru, N., Abarbanel, J. M., Lemberg, T., Belmaker, R. H.: Slow magnetic stimulation of prefrontal cortex in depression and schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 21, 1997, pp. 105-110.
5. Gershon, A. A., Dannon, P. N., Grunhaus, L.: Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am. J. Psychiatry*, 160, 2003, pp. 835-845.
6. Holí, M. M., Eronen, M., Toivonen, K., Toivonen, P.,

- Marttunen, M., Naukkarinen, H.:** Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 30, 2004, pp. 429-434.
7. **Jandl, M., Bettner, R., Sack, A., Weber, B.:** Changes in negative symptoms and EEG in schizophrenic patients after repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS): an open-label pilot study. *Journal of Neural Transmission*, 112, 2005, p. 955.
  8. **Jin, Y., Potkin, S. G., Kemp, A. S., Huerta, S. T., Alva, G., Thai, T. M., Carreon, D., Bunney, W. E.:** Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation (TMS) on the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin Advance Access* published on October, 27, 2005.
  9. **Kay, S. R., Fiszbein, A., Opler, L. A.:** The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 13, 1987, pp. 261-276.
  10. **Klein, E., Kolsky, Y., Puyerosky, M., Koren, D., Chistyakov, A., Feinsod, M.:** Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a double blind sham-controlled pilot study. *Biol. Psychiatry*, 1999, 46, pp. 1451-1454.
  11. **Kirkpatrick, B.:** Editor's introduction: Theme issue on negative symptoms. *Schizophr. Bull.*, 32, 2006, pp. 214-219.
  12. **Langguth, B., Eichhammer, P., Kharraz, A., Wiegand, R., Hajak, G.:** Repetitive transkranielle Magnetstimulation bei Schizophrenie. *Nervenheilkunde*, 22, 2003, pp. 1764-1768.
  13. **Novak, T., Horacek, J., Mohr, P., Kopecek, M., Klirava, M., Rodriguez, M., Spaniel, F., Dockery, C., Höschl, C.:** The double-blind sham-controlled study of high-frequency rTMS (20Hz) for negative symptoms in schizophrenia. *Negative Results. Neuro Endocrinol Lett.*, 25, 2006, pp. 209-213.
  14. **Potkin, S. G., Alva, G., Fleming, K., Anand, R., Keator, D., Carreon, D., Doo, M., Jin, Y., Wu, J. C., Fallon, J. H.:** A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 159, 2002, pp. 227-237.
  15. **Strafella, A. P., Paus, T., Barrett, J., Dagher, A.:** Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J. Neurosci*, 21, 2001, pp. 1-4.
  16. **Rollnik, J. D., Huber, T. J., Mogk, H., Siggelkow, S., Kropp, S., Dengler, R.:** High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport*, 11, 2000, pp. 4013-4015.

*Dodáno redakci: 7. 11. 2006*

*Po skončení recenzního řízení: 12. 12. 2006*

*MUDr. Radovan Přikryl, Ph.D.  
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: rprikryl@fnbrno.cz*



## NEUROPSYCHOLOGIE V PSYCHIATRII

*Marek Preiss, Hana Kučerová*

Ojedinelá souhrnná publikace klinické neuropsychologie předkládá psychiatrům, psychologům, studentům medicíny a psychologie nejnovější poznatky oboru. Objasňuje základní terminologii, vazby mezi chováním a činnostmi mozku z pohledu psychiatrie, ukazuje možnosti a cesty, jak se mohou závěry rozvíjet v klinické praxi i výzkumu.

V praktické části se zabývá kognitivním deficitem u vybraných duševních poruch (adiktologie, schizofrenie, deprese, afektivní chování, poruchy příjmu potravy apod.). Knihu sestavili vynikající čeští odborníci především z Psychiatrického centra Praha.

*Vydalo nakladatelství Grada Publishing a.s v roce 2006, B5, brožovaná vazba, 416 stran, cena 399,-Kč, 609,-Sk, ISBN 80-247-1460-4, kat. číslo 2088*

**Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz**





## A detailed analysis of the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on negative symptoms of schizophrenia: A double-blind trial

Radovan Prikryl<sup>a,b,c,\*</sup>, Libor Ustohal<sup>a,b,c</sup>, Hana Prikrylova Kucerova<sup>a,b,c</sup>, Tomas Kasparek<sup>a,b,c</sup>,  
Simona Venclikova<sup>b,c</sup>, Michaela Vrzalova<sup>a,b,c</sup>, Eva Ceskova<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> CEITEC – Central European Institute of Technology, Masaryk University, Czech Republic

<sup>b</sup> Department of Psychiatry, Faculty of Medicine Masaryk, University Brno, Czech Republic

<sup>c</sup> Department of Psychiatry, University Hospital Brno, Czech Republic

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 16 February 2013

Received in revised form 9 May 2013

Accepted 2 June 2013

Available online 25 June 2013

#### Keywords:

High-frequency

Negative symptoms

Prefrontal cortex

Repetitive transcranial magnetic stimulation

rTMS

SANS

### SUMMARY

**Objective:** The aim of the study was to assess the effect of rTMS not only on the general severity of negative schizophrenia symptoms, but also particularly on their individual domains, such as affective flattening or blunting, avolition or apathy, anhedonia, and impaired attention.

**Methods:** Forty schizophrenic male patients on stable antipsychotic medication with prominent negative symptoms were included in the study. They were divided into two groups: 23 were treated with active and 17 with placebo rTMS. Both treatments were similar, but placebo rTMS was administered using a purpose-built sham coil. Stimulation was applied to the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). The stimulation frequency was 10 Hz; stimulation intensity was 110% of the individual motor threshold intensity. Each patient received 15 rTMS sessions on 15 consecutive working days (five working days “on” and two weekend days “off” design). Each daily session consisted of 20 applications of 10-second duration with 30-second intervals between sequences. The patients and raters were blind to condition of stimulation treatment.

**Results:** The active rTMS led to a statistically significantly higher reduction of the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) total score and of all domains of negative symptoms of schizophrenia. After Bonferroni adjustments for multiple testing, the statistical significance disappeared in avolition only.

**Conclusion:** High-frequency rTMS stimulation over the left DLPFC at a high stimulation intensity with a sufficient number of applied stimulating pulses may represent an efficient augmentation of antipsychotics in alleviating the negative symptoms of schizophrenia.

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

Negative symptoms and cognitive deficits are regarded as a part of the core symptoms of schizophrenia. In some cases, especially in the secondary negative symptoms, their severity may be in some extent improved by antipsychotics (Lecrubier et al., 2006). In most cases, however, the negative symptoms remain resistant to the current options of psychopharmacology (Erhart et al., 2006). The absence of a really efficient treatment for negative symptoms appears therefore to be a major problem of schizophrenia treatment today. The presence of negative schizophrenia symptoms is closely linked to the bad prognosis and represents a potential source of significant stress factors for the patients' family and caregivers (Bow-Thomas et al., 1999; Dickerson et al., 1999; Milev et al., 2005). The severity of the negative symptoms of schizophrenia generally predicts a worse quality of life (Bow-Thomas et al., 1999), worsened social functioning (Dickerson et al., 1999),

disruptions in interpersonal relations, reduced work performance, and a generally worse effect of treatment in schizophrenia patients (Milev et al., 2005).

Brain stimulation techniques like repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), transcranial direct current stimulation and/or transcranial random noise stimulation have been proved in schizophrenia neurostimulation research. However there is only sufficient experience with rTMS application in the treatment of auditory hallucinations or negative symptoms of schizophrenia. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a neurostimulation method enabling brain neuronal metabolism modulation in a non-invasive way. Although the specific effect of rTMS on neurotransmission is not entirely clear, it has been proven repeatedly that high-frequency rTMS (10 to 20 Hz) increases brain excitability and low-frequency rTMS (1 Hz and low) decreases it. It has also been found that high-frequency rTMS applied over the left prefrontal cortex (PFC) increases brain perfusion, and thus the metabolism of this region, whereas low-frequency rTMS has the opposite effect (Nahas et al., 1999). Animal models showed that rTMS increases the density of *N*-methyl-*D*-aspartate (NMDA) receptors as early as after a single stimulation (Ragert et al., 2003). It can

\* Corresponding author at: CEITEC – Central European Institute of Technology, Masaryk University, Czech Republic. Tel.: +420 5 3223 2055; fax: +420 5 3223 3706.

E-mail address: [radovan.prikryl@post.cz](mailto:radovan.prikryl@post.cz) (R. Prikryl).



therefore be speculated that high-frequency rTMS over PFC may act as a potential agonist of NMDA receptors (Kole et al., 1999). Following high-frequency stimulation, up-regulation of serotonin receptors (5-HT1A and 5-HT2 subtypes) also occurs (Ben-Shachar et al., 1999). Animal and human studies have shown that high-frequency rTMS applied over the left PFC modulates the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal brain pathways. A selective elevation in the dopamine levels in the dorsal striatum and the nucleus accumbens was found in animal studies (Taber and Fibiger, 1995), and in the caudate nucleus and the left putamen in humans as well (Strafella et al., 2001; Jin et al., 2006).

Prefrontal hypometabolism, altered NMDA and serotonin receptor functions are considered to be involved in the pathophysiology of negative symptoms of schizophrenia. There is a strong correlation between prefrontal hypometabolism and severity of negative symptoms of schizophrenia (Andreasen et al., 1992). The positive impact of rTMS on negative symptoms can be therefore seen in the ability to restore prefrontal hypometabolism and affect glutamate and serotonin brain neurotransmission in a positive way (Kole et al., 1999; Dlabac-de Lange et al., 2010). Improvement of negative symptoms after rTMS is also possibly caused by the activation of mesolimbic and mesostriatal dopaminergic systems (Strafella et al., 2001).

Although a number of double-blind studies proved a statistically significant decrease in the intensity of the negative schizophrenia symptoms when current antipsychotic treatment was augmented with rTMS, the actual clinical significance of this procedure is disputed by a number of authors (Matheson et al., 2010). The same conclusion was also essentially reached by two meta-analyses. The first meta-analysis reviewed eight double-blind studies and found that rTMS had a mild to moderate ( $d = 0.58$ ) effect size on alleviating the negative symptoms of schizophrenia (Freitas et al., 2009). The other meta-analysis evaluated nine double-blind studies with more than two hundred enrolled patients (Dlabac-de Lange et al., 2010). When studies with any high-frequency stimulation of the left PFC were evaluated, the effect size of the treatment was low ( $d = 0.43$ ); when the analysis included only studies with a 10 Hz frequency, the effect size of the treatment was intermediate ( $d = 0.63$ ).

Published studies of the rTMS application in the treatment of negative symptoms of schizophrenia are burdened with a number of methodological issues and drawbacks, in both the stimulation parameters (the accuracy of the focus of the stimulating coil, the number of stimulating pulses administered, the total number of stimulation sessions, the conditions for blinding, etc.) and the own evaluation of the character of the negative symptoms. No study has presented a detailed analysis of which domains of the negative symptoms are actually influenced by rTMS. The main clusters of negative symptoms include affective flattening or blunting, avolition or apathy, anhedonia, and impaired attention (Andreasen, 1982). The results of the studies conducted only indicate a change in the general severity of negative symptoms, without any detailed analysis of the influence of rTMS on the particular items of negative symptoms. Only Barr's study directly reported no therapeutic effect of bilateral high-frequency rTMS on negative schizophrenia symptoms subclassified as primary or deficit (e.g. anhedonia and blunted affect) and secondary or nondeficit (e.g. avolition) symptoms (Barr et al., 2012). This is surprising, especially since antipsychotics can also influence the individual domains of negative symptoms in different ways. Clozapine, for instance, has been proven to be most effective in anhedonia (Buchanan et al., 1998), while olanzapine influences all the negative symptoms except anhedonia and social withdrawal (Tollefson et al., 1997).

The lack of a factor analysis of the effect of rTMS on the particular clusters of negative schizophrenia symptoms led us to design a double-blind, sham stimulation-controlled study. The main aim of the study was to assess the efficacy of rTMS not only on the general severity of the negative symptoms but also especially on their individual domains, such as affective flattening or blunting, avolition or

apathy, anhedonia, and impaired attention. We tested the hypothesis of whether the active rTMS treatment is more effective in the reduction of overall severity including particular clusters of the negative symptoms of schizophrenia compared to the placebo stimulation.

## 2. Methods

### 2.1. Participants

The evaluated group included male patients who were admitted for schizophrenia to the Department of Psychiatry of the Faculty of Medicine of Masaryk University and University Hospital in Brno, Czech Republic. Only those patients who fulfilled the criteria for schizophrenia (F20) according to the International Classification of Diseases, revision 10 (ICD-10), and diagnostic research criteria, who were stabilized for at least last 6 weeks on the same antipsychotics, and who had significant negative symptoms without other psychiatric comorbidities such as mood, anxiety, or personality disorders were included in the study. Diagnosis was ascertained by two independent experienced psychiatrists from the medical chart review and with the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al., 1998). The age of the enrolled patients ranged from 18 to 60 years. Patients who had a neurological disease (including epilepsy or abnormal EEG record), a cardiovascular, cerebrovascular, endocrinal, or systemic autoimmune disease, psychoactive drug abuse including alcohol, or acute risk of suicide at screening, or who had such a condition in the past were not included in the study. Absence of psychoactive drug abuse was verified using the toxicology examination of urine for cannabis, amphetamines, and opioids. Only those patients who signed an informed consent form and who had no contraindication for rTMS were included in the study. The study was approved by the local ethics committee and complies with the requirements of the Declaration of Helsinki.

### 2.2. Study design

All patients were randomly assigned to the active and/or placebo rTMS groups based on a software randomly determining type of stimulation treatment (active to placebo relation was 5:4). Both forms of rTMS treatment were performed on workdays, i.e. five times a week, until fifteen procedures were completed (three weeks in total). The patients remained on their prescribed antipsychotic medication during the stimulation therapy. The severity of negative symptoms before and after the stimulation treatment was evaluated using the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Andreasen, 1982). The SANS contains 30 particular items divided into 5 symptomatological domains: 1) affective flattening and/or blunting, 2) avolition and/or apathy, 3) anhedonia, 4) impaired attention. The severity of the individual SANS items was assessed using six grades of intensity: 0 – absence, 1 – questionable, 2 – mild but definitely present, 3 – moderate, 4 – marked, and 5 – severe. The severity of positive symptoms of schizophrenia before and after the treatment was evaluated using the Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) (Andreasen, 1984). Potential affective symptomatology was evaluated before and after the treatment using the Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS) and the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) (Montgomery and Asberg, 1979; Addington et al., 1990). The patients and raters were blind to condition of stimulation treatment. The rTMS treatments were administered by experienced staff who were aware of the patients' stimulation conditions. The patients were advised that they would receive either active or the placebo-controlled sham rTMS; however, the specifics regarding the difference between the stimulations were not described. After stimulation course patients were asked about their best guess of the treatment they received.

### 2.3. Active and placebo rTMS treatments

The rTMS procedure was commenced with the determination of the individual patient's motor threshold (MT) and the localization of the stimulation site. The MT was registered using an electromyography (EMG) attached to the abductor pollicis brevis lat. dx muscle. The MT was defined as the lowest stimulation activity that caused at least five motor potentials with an amplitude of at least 50 mV in ten subsequent single impulses. The proper stimulation was performed with the figure eight stimulation coil over the left PFC (tangential to the midline) at a point 5 cm anterior to the scalp position at which the MT had been determined. The actual performance of rTMS was defined by the application location (left dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC), intensity of magnetic stimulation in % of MT (110% of MT), stimulation frequency (10 Hz), number of trains (20), single train duration (10 s), intertrain interval (30 s), and total number of stimulation sessions (15). Thus in each stimulation session 2000 TMS pulses were given, with a total of 30,000 pulses per treatment course. Placebo rTMS stimulation was similarly administered but using a purpose-built sham coil that was identical in appearance to the real coil and made the same noise but did not deliver a substantial stimulus (Magstim Co. Ltd., UK). The clinical status and technical data of the application including temperature of the stimulation coil were observed throughout the whole application. The Magstim Super Rapid stimulation device was used for the rTMS treatments, and EMG MedelecSynergy was used to evaluate the MT.

### 2.4. Statistical analysis

Statistical software from StatSoft, Inc. (2011), the STATISTICA (data analysis software system) version 10, was used for data analysis. Owing to the normal distribution of scores (the Shapiro–Wilk W test was used in testing for normality), the data were described and processed using parametrical statistics. To compare the overall effect of treatment over time for the 2 groups, we employed a set of multivariate repeat measures of analysis of variance (ANOVA), with treatment as the between-group factor and time as the within-subject factor. Independent t-test was used to compare the demographic and clinical characteristics of the two groups, and the paired t-test was used to evaluate

ongoing changes in the scales. A post-hoc analysis was also performed and the level of significance for all correlations was adjusted using the Bonferroni adjustment.

## 3. Results

### 3.1. Characteristics of the evaluated group

The evaluated group included 45 right-handed male patients. Total number of 86 patients was assessed for the eligibility of the study. Excluded patients (N = 41) did not meet the inclusion criteria (N = 27) or refused to participate (N = 14). Three patients dropped out before the beginning of the rTMS series because they refused to participate. Two more patients (one patient from each group) were excluded after randomization during rTMS treatments for the loss of cooperation. No adverse events were observed during both forms of stimulation. For an overview of the clinical trial – see Fig. 1. Both groups did not differ with respect to demographic and clinical characteristics – see Table 1. The antipsychotic and mood stabilizing drug profile for the active and the placebo stimulation groups (23/17), respectively, were as follows: amisulprid 1/2, clozapine 0/1, clozapine + lamotrigine 1/1, olanzapine 8/4, olanzapine + amisulpride 2/1, olanzapine + haloperidol 1/0, olanzapine + risperidone 0/1, paliperidone 0/1, quetiapine 1/1, risperidone 6/3, long acting injectable risperidone 1/0, risperidone + aripiprazole 1/0 and ziprasidone 0/2. There was a higher but statistically nonsignificant chlorpromazine equivalent dose in the placebo compared to active stimulation group ( $387 \pm 272$  mg versus  $282 \pm 231$  mg,  $Z = 1.24$ ,  $p = 0.21$ ). No difference in medication of benzodiazepines was found.

### 3.2. Characteristics of the clinical status of the active rTMS group

Table 2 shows the mean SANS, including its five particular symptom dimensions, SAPS, MADRS, and CDSS scores before and after active rTMS. A statistically significant reduction of severity of the negative and affective symptoms of schizophrenia occurred in the active rTMS group, indicated by reductions in the SANS, MADRS, and CDSS scores. A statistically significant reduction was also found in all five symptom

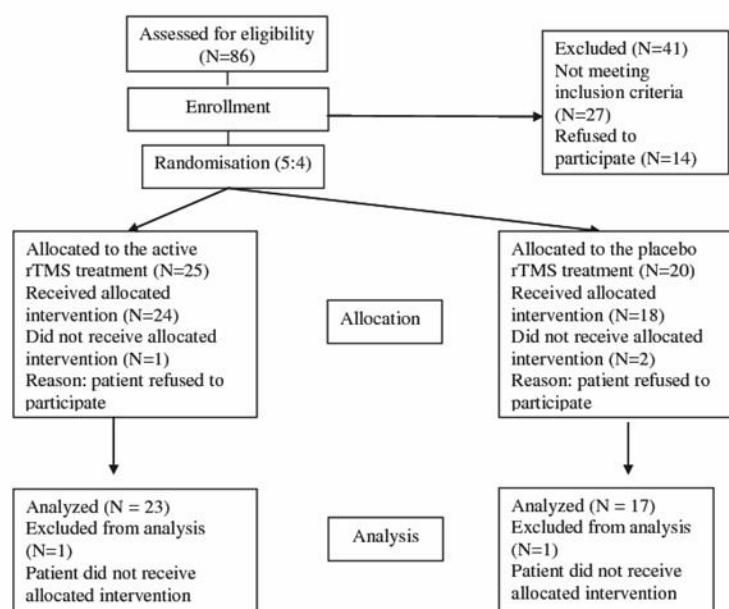


Fig. 1. Flowchart.

**Table 1**  
Comparison of demographic and clinical data of the groups treated with active and placebo rTMS.

	Active rTMS group		Placebo rTMS group	Statistical analysis	
	N				
<i>Demographic data</i>					
Age (years, mean, std. dev.)	23	31.60 ± 8.04	17	33.94 ± 9.98	N.S. <sup>a</sup>
Education (years, mean, std. dev.)		12.43 ± 2.06		12.44 ± 1.97	N.S. <sup>a</sup>
Duration of schizophrenia (years, mean, std. dev.)		4.91 ± 5.09		5.89 ± 7.91	N.S. <sup>a</sup>
<i>Diagnoses (ICD-10)</i>					
Paranoid schizophrenia	20		15		N.S. <sup>b</sup>
Hebephrenic schizophrenia	1		1		N.S. <sup>b</sup>
Simplex schizophrenia	2		1		N.S. <sup>b</sup>
<i>Concomitant medication</i>					
First generation antipsychotics (yes/no)	1/23		0/16		N.S. <sup>b</sup>
Second generation antipsychotics (yes/no)	22/1		16/0		N.S. <sup>b</sup>
Anticholinergics (yes/no)	0/23		0/17		N.S. <sup>b</sup>
Mood stabilizers (yes/no)	1/22		1/16		N.S. <sup>b</sup>
Combinations (yes/no)	5/18		3/14		N.S. <sup>b</sup>
Chlorpromazine equivalent dose (mean, std. dev.)		282.96 ± 231.38		387.19 ± 272.51	N.S. <sup>a</sup>
<i>Baseline psychopathology</i>					
SANS total (mean, std. dev.)		68.35 ± 14.18		59.06 ± 15.82	N.S. <sup>a</sup>
SANS affective flattening/blunting (mean, std. dev.)		23.91 ± 5.24		18.35 ± 8.51	N.S. <sup>a</sup>
SANS alogia (mean, std. dev.)		8.22 ± 4.01		5.65 ± 4.39	N.S. <sup>a</sup>
SANS avolition/apathy (mean, std. dev.)		11.83 ± 3.42		10.24 ± 4.06	N.S. <sup>a</sup>
SANS anhedonia (mean, std. dev.)		15.22 ± 4.33		15.71 ± 3.37	N.S. <sup>a</sup>
SANS impaired attention (mean, std. dev.)		9.17 ± 2.57		9.12 ± 2.71	N.S. <sup>a</sup>
SAPS total (mean, std. dev.)		8.65 ± 2.47		9.13 ± 2.98	N.S. <sup>a</sup>
MADRS total (mean, std. dev.)		12.17 ± 4.09		11.00 ± 4.58	N.S. <sup>a</sup>
CDSS total (mean, std. dev.)		0.87 ± 1.29		1.18 ± 1.94	N.S. <sup>a</sup>

SANS – Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SAPS – Scale for the Assessment of Positive Symptoms; MADRS – Montgomery–Asberg Depression Rating Scale; CDSS – The Calgary Depression Scale for Schizophrenia.

<sup>a</sup> Independent *t*-test.

<sup>b</sup> Chi-square-test.

domains of the SANS score. With the exception of CDSS scores differences remained statistically significant even after Bonferroni adjustments for multiple testing (see Table 2). With the exception of one all patients determined the right type of stimulation treatment.

**Table 2**  
Mean SANS, including its five particular symptom dimensions, SAPS, MADRS, and CDSS scores before and after active rTMS.

Scale	Before rTMS		After rTMS		Statistical comparison <sup>a</sup>	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	t	p
SANS (total score)	68.35	14.18	39.22	21.11	7.48	<0.01 <sup>b</sup>
SANS (affective flattening/blunting)	23.91	5.24	13.83	8.23	6.35	<0.01 <sup>b</sup>
SANS (alogia)	8.22	4.01	4.87	3.36	4.73	<0.01 <sup>b</sup>
SANS (avolition/apathy)	11.83	3.42	6.52	3.77	6.18	<0.01 <sup>b</sup>
SANS (anhedonia)	15.22	4.33	8.96	6.09	5.48	<0.01 <sup>b</sup>
SANS (impaired attention)	9.17	2.57	5.04	3.35	5.94	<0.01 <sup>b</sup>
SAPS (total score)	8.65	2.47	9.11	2.54	1.89	0.28
MADRS (total score)	12.17	4.09	5.44	3.27	6.31	<0.01 <sup>a</sup>
CDSS (total score)	0.87	1.29	0.04	0.21	3.12	<0.01

SANS – Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SAPS – Scale for the Assessment of Positive Symptoms; MADRS – Montgomery–Asberg Depression Rating Scale; CDSS – The Calgary Depression Scale for Schizophrenia.

<sup>a</sup> Paired *t*-test.

<sup>b</sup> Statistical significance observed after Bonferroni adjustments for multiple testing.

### 3.3. Characteristics of the clinical status of the placebo rTMS group

Table 3 shows the mean SANS, including its five particular symptom dimensions, SAPS, MADRS, and CDSS scores before and after placebo rTMS. A statistically significant reduction of severity of affective symptoms occurred in the placebo rTMS group, indicated by a reduction in the MADRS total score. No change in the SAPS and CDSS total scores was observed. The intensity of the negative symptoms of schizophrenia did not statistically significantly change in the SANS total score nor in its five symptom dimensions (see Table 3). Only two patients were persuaded to be treated with placebo stimulation, the rest of them thought to be really stimulated.

### 3.4. Direct comparison of efficacy between active and placebo rTMS treatments on negative symptoms of schizophrenia in total and on particular symptom domains

Compared to the placebo rTMS, the active rTMS caused a statistically significantly higher reduction of the total SANS score and of all the domains of negative symptoms of schizophrenia. Multivariate repeat measures analysis of variance (ANOVA), with treatment as the between-group factor and time as the within-subject factor revealed significant main effect on total SANS score ( $F = 20.94$ ;  $p < 0.01$ ), affective flattening/blunting SANS subscore ( $F = 18.10$ ;  $p < 0.01$ ), alogia SANS subscore ( $F = 5.63$ ;  $p = 0.02$ ), avolition/apathy SANS subscore ( $F = 14.17$ ;  $p < 0.01$ ), anhedonia SANS subscore ( $F = 8.18$ ;  $p < 0.01$ ) and impaired attention SANS subscore ( $F = 9.59$ ;  $p < 0.01$ ). However after Bonferroni adjustments ( $p < 0.08$ ) for multiple testing, the statistical significance disappeared in alogia (see Table 4).

### 3.5. Associations between the reduction of negative symptoms of schizophrenia and clinical and demographic variables

There were no statistically significant correlations between the reduction of negative symptoms and clinical (baseline severity of negative and affective symptoms) and demographic (age, education, duration of schizophrenia, daily dosage of antipsychotics in chlorpromazine equivalents) variables in the active and placebo rTMS groups (Pearson correlation).

## 4. Discussion

There are two aspects that we regard as the main contributions of this trial: 1) with the exception of Barr's study (Barr et al., 2012), this is the first study to focus on the change in the severity of the negative symptoms of schizophrenia during rTMS treatment as well as on the specific impact of high-frequency stimulation over the region of the left PFC on the individual dimensions of negative schizophrenia symptoms; 2) patients under the conditions of a double-blind trial, controlled using a sham coil, received 30,000 stimulating pulses in the course of the stimulation treatment, which is the highest number of pulses administered over one brain hemisphere in rTMS treatment of negative symptoms of schizophrenia.

In planning the study, we drew on findings from published papers, including our previous study, which was the first to use 15 stimulation sessions in three weeks at a high stimulation intensity defined as 110% of individual MT (Prikryl et al., 2007). It is apparent from Jin's study in particular, that the stimulation frequency should move within the alpha frequency range of 8–13 Hz, as patients with schizophrenia show reduced alpha activity (both spectral performance and coherence) under resting conditions and during sensory or cognitive stimulation (Hoffman et al., 1991; Jin et al., 2006). This finding is closely related to the conclusion of the meta-analysis that when studies with any high-frequency stimulation of the left PFC were assessed, the effect size of the treatment was low ( $d = 0.43$ ), and when the analysis included only studies with a 10-Hz frequency, the effect size of the treatment



**Table 3**  
Mean SANS, including its five particular symptom dimensions, SAPS, MADRS, and CDSS scores before and after placebo rTMS.

Scale	Before rTMS		After rTMS		Statistical comparison <sup>a</sup>	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	t	p
SANS (total score)	59.06	15.82	53.53	18.60	1.94	0.07
SANS (affective flattening/blunting)	18.35	8.51	17.42	8.40	0.74	0.47
SANS (alogia)	5.65	4.39	4.77	3.17	1.20	0.25
SANS (avolition/apathy)	10.24	4.06	9.35	3.94	1.23	0.24
SANS (anhedonia)	15.71	3.37	13.94	4.83	1.82	0.09
SANS (impaired attention)	9.12	2.71	8.06	3.11	1.59	0.13
SAPS (total score)	9.13	2.98	9.02	2.86	1.73	0.29
MADRS (total score)	11.00	4.58	9.12	3.53	2.57	0.02
CDSS (total score)	1.18	1.94	0.76	1.48	1.33	0.20

SANS – Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SAPS – Scale for the Assessment of Positive Symptoms; MADRS – Montgomery–Asberg Depression Rating Scale; CDSS – The Calgary Depression Scale for Schizophrenia.

<sup>a</sup> Paired t-test.

increased to an intermediate range ( $d = 0.63$ ) (Dlabac-de Lange et al., 2010).

For blinding conditions sham coil was used. In studies of the rTMS application in the treatment of negative symptoms of schizophrenia, this manner of blinding occurs in a minority of cases. Most studies lean a real coil so that it forms a 90 degree angle with the head surface, thus precluding actual stimulation. It cannot be ruled out that the manner of blinding caused the varied results of the previous trials. Although the use of a sham coil does resolve some of the aspects of blinding, it still cannot be regarded as optimal, particularly due to the lack of tactile accompaniment during stimulation using the sham coil. Under the conditions of our trial, the physician operating the rTMS machine did not meet the physician who assessed the negative and affective symptoms of schizophrenia in the enrolled patients. The study coordinator was present throughout the study procedures, including the assessment of psychopathology, where the coordinator directly supervised the evaluating physician to ensure that the patients were not asked how they felt about the rTMS treatment. We believe that due to the relatively strict blinding method including the use of sham coil, our study meets the conditions defined in 2009 with the support of the National Institute of Mental Health (NIMH), regarding the optimization of rTMS for the treatment of depression. These conditions are quite exceptional as they include a new blinding method in which the person who is acquainted with the method of stimulation does not come into contact with the patient or the evaluator of the clinical condition (Arana et al., 2008; Borckardt et al., 2008).

It is quite clear from the results of our study that high-frequency 10 Hz stimulation over the left DLPFC results in a statistically significantly higher reduction in the negative symptoms of schizophrenia than the placebo stimulation. The course analyses, moreover, show that while active rTMS leads to a statistically significant drop in the negative symptoms, no statistical difference was found in the placebo

stimulation. These results are in accordance with trials that found a positive impact of rTMS on the negative symptoms of schizophrenia (Rollnik et al., 2000; Hajak et al., 2004; Sachdev et al., 2005; Jin et al., 2006; Goyal et al., 2007; Prikryl et al., 2007; Schneider et al., 2008) and with the conclusions of published meta-analyses (Freitas et al., 2009; Dlabac-de Lange et al., 2010). A common connecting feature of these works is the selected 10 Hz stimulating frequency, a high stimulation intensity (110 to 120% of individual MT), and a high number of applied stimulating pulses.

Our paper is the first rTMS trial ever to not only focus on changes in the general severity of the negative symptoms of schizophrenia, but also analyze in detail the impact of stimulation on the individual symptomatological domains of the negative symptoms of schizophrenia. We used the SANS scale (Andreasen, 1982) to define the symptomatological domains of negative schizophrenia symptoms, as its proven validity and reliability define symptoms such as affective flattening or blunting, alogia, avolition or apathy, anhedonia, and impaired attention. The results showed that while active rTMS leads to a statistically significant drop in all these items, placebo rTMS had no significant impact on any of them. A mutual comparison of active and placebo rTMS treatments proved a statistically significant impact of high-frequency stimulation on all the symptom dimensions of the negative symptoms with the exception of alogia, which lost statistical significance after a Bonferroni adjustment for multiple testing. The results imply that high-frequency rTMS over the left DLPFC has a relatively wide effect on a number of negative symptoms, which can perhaps be attributed to the mechanism of the action of stimulation on the restoration of neuronal activity and on the action at the level of neurotransmitters or receptors. The strong effect of rTMS on emotional functioning like affective flattening/blunting was found. They are considered as primary or deficit symptoms that specifically refer to those negative symptoms that are present as enduring traits. Stimulation over the left DLPFC can perhaps boost connectivity between PFC and amygdala that is tenuous in schizophrenia (Salzman and Fusi, 2010). The lower effect of rTMS on alogia corresponds with the position held by speech disorders in the pathophysiology of schizophrenia. Impairment of communication (alogia) represents a poverty of speech; the patient speaks little or the speech is poor in terms of content. This feature was included among first-rank schizophrenia symptoms by Bleuler (Andreasen, 1997).

Our trial, using progressive stimulation parameters, proved that high-frequency 10 Hz rTMS over the left DLPFC may lead to a relatively significant drop in the negative symptoms of schizophrenia. While active rTMS led to an approximately 40% reduction in the negative schizophrenia symptoms on average, the effect of the placebo rTMS was only a single digit. Although it is relatively difficult to express oneself on the clinical significance of these results, the detected difference can be regarded as remarkable. Even though the effect of rTMS on the negative symptoms is assessed as mild to moderate ( $d = 0.43$  to  $0.68$ ) in the meta-analyses, it should be borne in mind in this context that

**Table 4**  
Comparison of changes (in percentage reduction) of the mean SANS score and its five symptom domains between the groups treated with real and sham rTMS.

Scale	Real rTMS		Sham rTMS		Statistical comparison <sup>a</sup>	
	Mean (%)	S.D.	Mean (%)	S.D.	F	p
SANS (total score)	43.36%	25.84	9.66%	17.41	20.94	<0.01 <sup>b</sup>
SANS (affective flattening/blunting)	42.07%	29.35	5.06%	22.34	18.10	<0.01 <sup>b</sup>
SANS (alogia)	37.59%	41.61	9.06%	42.63	5.63	0.02
SANS (avolition/apathy)	44.46%	33.81	8.62%	37.86	14.17	<0.01 <sup>b</sup>
SANS (anhedonia)	41.52%	37.75	7.97%	23.84	8.18	<0.01 <sup>b</sup>
SANS (impaired attention)	45.57%	32.29	10%	32.12	9.59	<0.01 <sup>b</sup>

SANS – Scale for the Assessment of Negative Symptoms.

<sup>a</sup> Multivariate repeat measures analysis of variance (ANOVA), with treatment as the between-group factor and time as the within-subject factor.

<sup>b</sup> Statistical significance observed after Bonferroni adjustments for multiple testing.

the effect of antipsychotics on the negative symptoms is even lower when compared to rTMS, moving within the range from 0.17 to 0.21 (Leucht et al., 2009).

Our trial also evaluated the presence and change of the affective symptoms. The low CDSS score shows evidence of the absence of the depressive syndrome within the framework of the negative symptoms of schizophrenia. Whereas only active rTMS led to a statistically significant change in the CDSS score, both of them decreased the MADRS score in a statistically significant way. The MADRS score, in combination with the low CDSS score, reflects the presence of non-specific, very probably secondary depressive symptomatology. Its nature is also evidenced by the fact that it was relieved by the placebo stimulation as well.

Despite the efforts for a rigorous trial design, we are aware of drawbacks in our work. These include in our opinion especially the focus of the stimulating coil over the head surface. While rTMS studies aimed at the treatment of auditory hallucinations or tinnitus have mostly used frameless stereotactic navigation in order to accurately focus on the target stimulation area, treatment of negative symptoms has used the classic method for positioning the stimulation coil. However, Herwig showed that this method is inaccurate for PFC localization. Comparing the classic positioning and positioning controlled by magnetic resonance, in only 7 out of 22 patients stimulation coil was in the right position over the area of the PFC. (Herwig et al., 2001). Furthermore, the distance between the stimulation coil and surface of the cerebral cortex can also play an important role in rTMS efficacy (Spicer et al., 2001). Actually, in a study on patients over 55 years old where the stimulation dose was adjusted by the distance between the coil and the cortex, a better therapeutic effect was reached (Nahas et al., 1999). This is especially important for studies involving patients with negative symptoms because, particularly, lower volumes of the frontal lobes are repeatedly found in those patients in contrast to healthy volunteers (Sanfilippo et al., 2000). Even if our study did not compare the efficacy of low versus high frequency rTMS, evaluating such comparison would provide a stronger evidence in favor of using high frequency rTMS in the treatment of negative schizophrenia symptoms in the future. However the major limitation of our study is an absence of follow-up data.

In conclusion, we can summarize that high-frequency 10 Hz rTMS stimulation over the left DLPFC at a high stimulation intensity and a sufficient number of applied stimulating pulses may represent an efficient augmentation of antipsychotics in the effort to alleviate the negative symptoms of schizophrenia. With the exception of alogia, the therapeutic effect of rTMS appears to be effective on the majority of the symptoms of the negative syndrome of schizophrenia.

#### Role of funding source

Funding for this study was provided by the project "CEITEC – Central European Institute of Technology" (CZ.1.05/1.1.00/02.0068) from the European Regional Development Fund and by the project (Ministry of Health, Czech Republic) for conceptual development of research organization 65269705 (University Hospital Brno, Brno, Czech Republic); they had no further role in the study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

Radovan Prikryl, M.D., Ph.D.

#### Contributors

Author Prikryl designed the study, wrote the study protocol, interpreted results and wrote manuscript. Authors Ustohal and Venclikova provided own repetitive transcranial magnetic stimulation. Author Kasperek provided clinical evaluations of patients – SANS, MADRS, SAPS and CDSS scales. Prikrylova Kucerova was a study coordinator, who was responsible for blinding of the patients, the operators of rTMS (Ustohal, Venclikova) and the clinical rater (Kasperek). Author Vrzalova was responsible for screening and enrollment of patients to the study. Author Ceskova checked the manuscript and was responsible for the manuscript revision.

#### Conflict of interest

All authors declare that they have no conflicts of interest.

#### Acknowledgments

This work was supported by the project "CEITEC – Central European Institute of Technology" (CZ.1.05/1.1.00/02.0068) from the European Regional Development Fund and by the project (Ministry of Health, Czech Republic) for conceptual development of research organization 65269705 (University Hospital Brno, Brno, Czech Republic).

#### References

- Addington, D., Addington, J., Schissel, B., 1990. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr. Res.* 3, 247–251.
- Andreasen, N.C., 1982. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch. Gen. Psychiatry* 39, 784–788.
- Andreasen, N.C., 1984. Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). University of Iowa, Iowa City, IA.
- Andreasen, N.C., 1997. The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophr. Res.* 28, 105–109.
- Andreasen, N.C., Kezai, K., Alliger, R., et al., 1992. Hypofrontality in neuroleptic naive patients and in patients with chronic schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 26, 14–16.
- Arana, A.B., Borckardt, J.J., Ricci, R., et al., 2008. Electrical Stimulation as a sham control for rTMS: does it truly mimic the cutaneous sensation and pain of active prefrontal rTMS? *Brain Stimul.* 1, 4–51.
- Barr, M.S., Tarzan, F., Tran, L.C., Fitzgerald, P.B., Daskalakis, Z.J., 2012. A randomized controlled trial of sequentially bilateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Brain Stimul.* 5, 337–346.
- Ben-Shachar, D., Gazawi, H., Riboyad-Levin, J., et al., 1999. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters  $\beta$ -adrenergic and 5-HT<sub>2</sub> receptor characteristics in rat brain. *Brain Res.* 816, 78–83.
- Borckardt, J., Walker, J., Branham, R.K., et al., 2008. Development and evaluation of a portable sham tms system. *Brain Stimul.* 1, 52–59.
- Bow-Thomas, C.C., Velligan, D.I., Miller, A.L., et al., 1999. Predicting quality of life from symptomatology in schizophrenia at exacerbation and stabilization. *Psychiatry Res.* 86, 131–142.
- Buchanan, R.W., Breier, A., Kirkpatrick, B., et al., 1998. Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome. *Am. J. Psychiatry* 155, 751–760.
- Dickerson, F., Boronow, J.J., Ringel, N., et al., 1999. Social functioning and neurocognitive deficits in outpatients with schizophrenia: a 2 year follow-up. *Schizophr. Res.* 37, 13–20.
- Diabac-de Lange, J.J., Knegtering, R., Aleman, A., 2010. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* 71, 411–419.
- Erhart, S.M., Marder, S.R., Carpenter, W.M., 2006. Treatment of schizophrenia negative symptoms: future prospects. *Schizophr. Bull.* 32, 234–237.
- Freitas, C., Fregni, F., Pascual-Leon, A., 2009. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 108, 11–24.
- Goyal, N., Nizamie, S.H., Desarkar, P., 2007. Efficacy of adjuvant high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on negative and positive symptoms of schizophrenia: preliminary results of a double blind sham-controlled study. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 19, 464–467.
- Hajak, G., Marienhagen, J., Langguth, B., et al., 2004. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study. *Psychol. Med.* 34, 1157–1163.
- Herwig, U., Padberg, F., Unger, J., et al., 2001. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of "standard" coil positioning by neuronavigation. *Biol. Psychiatry* 50, 58–61.
- Hoffman, R., Buchsbaum, M., Escobar, M., et al., 1991. EEG coherence of prefrontal areas in normal and schizophrenia males during perceptual activation. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 3, 169–175.
- Jin, Y., Potkin, S.G., Kemp, A.S., et al., 2006. Therapeutic effects of individualized frequency transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 32, 556–561.
- Kole, M.H., Fuchs, E., Ziemann, U., et al., 1999. Changes in 5-HT<sub>1A</sub> and NMDA binding sites by a single rapid transcranial magnetic stimulation procedure in rats. *Brain Res.* 826, 309–312.
- Lecrubier, Y., Quintin, P., Bouhassira, M., et al., 2006. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6 month double blind controlled clinical trial. *Acta Psychiatr. Scand.* 114, 319–327.
- Leucht, S., Corves, C., Arbreiter, D., et al., 2009. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 3, 31–41.
- Matheson, S.L., Green, M.J., Loo, C., Carr, V.J., 2010. Quality assessment and comparison of evidence for electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation for schizophrenia: a systematic meta-review. *Schizophr. Res.* 118, 201–210.
- Milev, P., Ho, B.C., Arndt, S., et al., 2005. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry* 162, 495–506.
- Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry* 134, 382–389.
- Nahas, Z., Teneback, C.C., Kozel, A., et al., 1999. Could left prefrontal rTMS modify negative symptoms and attention in schizophrenia? *Biol. Psychiatry* 45 (Suppl.1), 37.

- Prikryl, R., Kasperek, T., Skotakova, S., et al., 2007. Treatment of negative symptoms of schizophrenia using repetitive transcranial magnetic stimulation in a double-blind, randomized controlled study. *Schizophr. Res.* 95, 151–157.
- Ragert, P., Dinse, H.R., Pleger, B., et al., 2003. Combination of 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and tactile coactivation boosts tactile discrimination in humans. *Neurosci. Lett.* 348, 105–108.
- Rollnik, J.D., Huber, T.J., Mogg, H., et al., 2000. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport* 11, 4013–4015.
- Sachdev, P., Loo, C., Mitchell, P., et al., 2005. Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 59, 354–357.
- Salzman, C.D., Fusi, S., 2010. Emotion, cognition, and mental state representation in amygdala and prefrontal cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 33, 173–202.
- Sanfilipo, M., Lafargue, T., Rusinek, H., et al., 2000. Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia: relationship to negative symptoms. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 471–480.
- Schneider, A.L., Schneider, T.L., Stark, H., 2008. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as an augmentation treatment for the negative symptoms of schizophrenia: a 4-week randomized placebo controlled study. *Brain Stimul.* 1, 106–111.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., et al., 1998. The Mini-International Neuro-psychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatry* 59, 22–33.
- Spicer, K.M., Arana, G., Bohning, D.E., et al., 2001. Brain effects of TMS delivered over prefrontal cortex in depressed adults: role of stimulation frequency and coil–cortex distance. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 13, 459–470.
- StatSoft, Inc., 2011. STATISTICA (data analysis software system), version 10. [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com).
- Strafella, A.P., Paus, T., Barrett, J., et al., 2001. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J. Neurosci.* 1, RC157.
- Taber, M.T., Fibiger, H.C., 1995. Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases dopamine release in the nucleus accumbens of the rat: modulation by metabotropic glutamate receptors. *J. Neurosci.* 15, 3896–3904.
- Tollefson, G., Bealey, C., Tran, P., et al., 1997. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am. J. Psychiatry* 154, 457–474.



## 7.2 Ovlivnění kognitivního deficitu u schizofrenie pomocí rTMS

Z odborné literatury víme, že narušené kognitivní funkce u schizofrenie a negativní symptomy schizofrenie mají řadu společných charakteristik, a z tohoto faktu vyplývá teoretické zdůvodnění efektu rTMS na kognitivní funkce u nemocných schizofrenií. Existuje pozitivní korelace mezi mírou kognitivního narušení u schizofrenie a negativními příznaky. Negativní příznaky jsou také některými autory vnímány jako důsledek narušených kognitivních funkcí, jenž má svůj odraz v chování<sup>84,85</sup>. Stejně tak i etiopatogeneze kognitivního deficitu a negativních příznaků se zdá být podobná. Značná část studií používajících neurovizuální metody přisuzuje etiopatogenezi negativních symptomů a narušených kognitivních funkcí (hlavně deficitu v oblasti pozornosti, exekutivních funkcí a pracovní paměti), narušené funkci dorzolaterálního prefrontálního kortexu<sup>86</sup>, eventuálně mediálního prefrontálního kortexu<sup>87</sup>. Z hlediska neurochemismu je zřejmě podstatný deficit dopaminergní neurotransmise jehož důsledkem jsou poruchy přenosu signálu (zejména up regulace D1 receptorů)<sup>88,89,90</sup>.

Studii zaměřujících se na efekt rTMS na kognitivní funkce u schizofrenie je relativně velmi málo. Při hodnocení vlivu rTMS na kognitivní funkce u schizofrenie lze vycházet pouze ze studií, jejichž cílem bylo zmapovat efekt rTMS na negativní schizofrenní symptomatologii a kognitivní funkce zde byly hodnoceny jako „byprodukt“ hlavního výzkumu (např. ze starších studií výzkumné práce Cohena<sup>91</sup>, Rollnika<sup>92</sup>, Holiho<sup>93</sup>, Sachdeva<sup>94</sup> a Nováka<sup>95</sup>). Cílem těchto studií bylo hlavně zjistit, zda rTMS nemá negativní vliv na kognitivní funkce. Ve studiích byly použity rozdílné baterie neuropsychologických testů, některé kognitivní domény zůstaly zcela opomenuty, nebo byly použity testy naprosto nevhodné pro hodnocení kognitivního deficitu u schizofrenie<sup>93</sup>.

Velmi zajímavou studií z této oblasti byla studie pražských kolegů Mohra et al, která porovnávala vliv rTMS na kognitivní funkce u schizofrenie s účinností počítačové rehabilitace ve dvojité slepé studii. Tato studie sice potvrdila přínos programu počítačové rehabilitace ve zmírnění deficitu kognitivních funkcí u schizofrenie, ovšem bez podstatnějšího vlivu augmentace prostřednictvím rTMS<sup>96</sup>.

Většina studií hodnotících efekt rTMS na kognitivní funkce u schizofrenie používala vysokofrekvenční stimulaci, která byla aplikována nad oblast levého prefrontálního kortexu. Zdůvodnění tohoto použití spočívá ve faktu, že vysokofrekvenční rTMS má aktivující efekt

na prefrontální kortex a současně indukuje uvolňování dopaminu v nucleu caudatu a tím facilituje dopaminergní neurotransmisi v prefrontálním kortexu<sup>97,98,99</sup>.

Dalším případným mechanismem účinnosti rTMS na kognitivní deficit u schizofrenie může být down-regulace prefrontálních serotoninových 5-HT<sub>2</sub> receptorů po aplikaci rTMS nad oblastí prefrontálního kortexu jak naznačují i animální studie (např. studie Ben- Sachara a kolegů<sup>100</sup>). Uvedené studie mohou být teoretickým podkladem, na základě kterého by bylo možné očekávat účinnost vysokofrekvenční rTMS, aplikované nad oblastí levého prefrontálního kortexu, na kognitivní deficit u schizofrenie<sup>101</sup>.

Pokud se pokusíme shrnout výsledky studií, které mapovaly vliv vysokofrekvenční rTMS aplikované nad oblastí levého prefrontálního kortexu na kognitivní funkce u schizofrenie, zjistíme, že ve většině randomizovaných kontrolovaných studií pozitivní efekt na kognitivní funkce prokázán nebyl<sup>93,94,96,95</sup>. Obdobné nálezy potvrdily i pozdější studie Guse a Hasana<sup>102,103</sup>.

Zlepšení určitého parametru kognitivních funkcí, oddálené zrakové reprodukce, se podařilo prokázat v pilotní studii Cohena<sup>91</sup>. Jistý trend ke zmírnění kognitivního narušení u opravdové stimulace oproti placebové stimulaci našel ve své studii Rollnik<sup>92</sup>, ale bez statistické významnosti. Stejně tak Mittrach<sup>104</sup> našel ve své studii trend ke zlepšení pouze jednoho ze sledovaných neuropsychologických parametrů, a to exekutivních funkcích, což bylo měřeno celkovou výkonností ve Wisconsinském testu třídění karet (WCST).

Velmi zajímavá a nadějná se jeví práce Barra a kolegů. rTMS zde byla pacientům aplikována bilaterálně, tedy oboustranně, postupně jak na levý, tak i na pravý DLPFC. Signifikantní zlepšení se ukázalo v procesech pracovní paměti (měřeno n-back testem: 3 back)<sup>105</sup>.

Pozitivní efekt rTMS můžeme nalézt i ve studii Wölwera. Autoři této studie našli signifikantní zlepšení v rozpoznávání tváří u pacientů s aktivní rTMS oproti skupině na sham stimulaci. Nebyla nalezena žádná korelace se zlepšením klinického stavu nemocných<sup>106</sup>.

Recentně publikovaná metaanalýza<sup>107</sup> původně identifikovala 76 článků zabývajících se touto problematikou, kritéria pro zařazení splnilo pouze 33 z nich, z čehož jen 4 studie zahrnovaly sledování kognitivních funkcí jako primární výstup ze studie, zbývajících 29 hodnotilo kognitivní funkce jako „byprodukt“ jiného sledování. Nebyl nalezen negativní, narušující vliv rTMS na kognitivní funkce u schizofrenie, ale jednoznačně pozitivní vliv rTMS na kognitivní funkce u schizofrenie potvrzen nebyl. Roli samozřejmě hraje velká heterogenita studií,

co se týče stimulačních parametrů, sledovaných kognitivních domén, použitých neuropsychologických testů, atd...) <sup>107</sup>.

Tuto kapitolu tedy můžeme shrnout tvrzením, že rTMS nemá pravděpodobně dostatečně silný efekt na ovlivnění kognitivních funkcí u schizofrenie, na rozdíl od kognitivního deficitu u depresivní poruchy. Důvodem může být rozdílná dynamika kognitivních deficitů u depresivní poruchy a u schizofrenie. Dále narušení kognitivních funkcí u depresivní poruchy může více záviset na samotné depresivní symptomatologii, pro což svědčí jeho výrazné zlepšení po odeznění samotné deprese <sup>108</sup>, tak naopak u schizofrenie kognitivní deficit bývá přítomen relativně dlouho před samotnou manifestací prvních psychotických příznaků, v iniciální fázi bývá nejvýraznější a patří k základním projevům a charakteristikám tohoto onemocnění, je relativně stabilní v čase a nezávisí na ústupu jiných příznaků tohoto závažného onemocnění <sup>12,109,110</sup>.

Na Psychiatrické klinice v Brně jsme se pokusili přispět také k objasnění vlivu rTMS na kognitivní funkce u pacientů se schizofrenií standardně léčených antipsychotickou medikací. Aplikace vysokofrekvenční rTMS nad levý DLPFC vedla ke staticky signifikantnímu ústupu negativních a všeobecných schizofrenních příznaků, došlo také ke zlepšení určitých kognitivních parametrů – vizuomotoriky, slovní plynulosti a verbální paměti. Zlepšení kognitivních domén v průběhu léčby pomocí rTMS nebylo však spojeno se současným ústupem negativní schizofrenní symptomatologie. Výsledky naší studie tedy prokázali statisticky signifikantní zlepšení jistých kognitivních domén, ale klinický efekt této změny se však nezdál být příliš významným, což je v souladu s nálezy podobných studií.

V dalším výzkumu jsme se zaměřili na zjištění, zda vysokofrekvenční rTMS aplikovaná nad levým DLPFC bude mít pozitivní vliv konkrétně na pracovní paměť, která patří k jedné z nejvíce narušených domén u schizofrenie, a zda se tyto změny odrazí v neuronální aktivaci. Během stimulační léčby došlo k jistému zlepšení pracovní paměti, ale nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi aktivní a placebovou stimulací, a také úroveň neuronální aktivace (mapováno pomocí funkční magnetické rezonance) se během léčby rTMS nezměnila.

Příkryl R, **Kučerová H**, Navrátilová P, et al. Ovlivnění kognitivního deficitu schizofrenie pomocí repetitivní transkraniální magnetickou stimulací. *Ceska Slov Psychiatr.* 2008; 104 (4): 161-166.

Autorský podíl: 30 %



Prikryl R, Mikl M, **Prikrylova Kucerova H**, et al. Does repetitive transcranial magnetic stimulation have a positive effect on working memory and neuronal activation in treatment of negative symptoms of schizophrenia? *Neuro Endocrinol Lett.* 2012; 33 (1): 101-108.  
IF= 0,946

Autorský podíl: 20 %

---

## PŮVODNÍ PRÁCE

---

# Ovlivnění kognitivního deficitu schizofrenie repetitivní transkraniální magnetickou stimulací

---

Příkryl R., Kučerová H., Navrátilová P., Kašpárek T., Ustohal L., Venclíková S.,  
Češková E., Večeřová M.

Psychiatrická klinika LF MU a FN, Brno,  
přednostka prof. MUDr. E. Češková, CSc.

---

### SOUHRN

Schizofrenie je onemocněním charakterizované narušením kognitivních funkcí jako jsou paměť, pozornost, exekutivní funkce nebo psychomotorický výkon. Vysokofrekvenční rTMS má aktivující vliv na prefrontální kortex, ale také indukuje uvolnění endogenního dopaminu v ipsilaterálním nucleu caudatu, a tím facilituje dopaminergní neurotransmisí v prefrontálním kortexu. Do studie bylo zařazeno 11 nemocných se schizofrenií. Nemocní byli ponecháni na dosavadní zavedené antipsychotické medikaci, která během stimulační léčby nebyla nijak měněna. Stimulační léčba rTMS byla prováděna každý pracovní den, tedy 5x týdně, do celkového počtu 15 procedur. Vlastní výkon rTMS byl definován lokalizační aplikací (levý dorzolaterální prefrontální kortex), intenzitou magnetické stimulace v % MP (110% MP), frekvencí stimulace (10 Hz), trváním série pulzů (10 sec.), intervaly mezi sekvencemi (30 sec.) a celkovým počtem aplikovaných stimulů (1500). Před a po léčbě byla závažnost psychopatologie vyhodnocena pomocí PANSS, ve stejnou dobu bylo provedeno i neuropsychologické vyšetření. Léčba rTMS vedla k významnému snížení intenzity negativních a všeobecných schizofrenních příznaků, zlepšení vizuomotoriky, slovní plynulosti a verbální paměti. Zlepšení kognitivních domén v průběhu léčby rTMS nebylo však spojeno se současným ústupem závažnosti negativních příznaků. Výsledky naší studie sice prokazují statisticky významné ovlivnění určitých domén kognitivního deficitu schizofrenie, klinický efekt této změny se však nezdá být příliš významným. Zjištěný závěr je v souladu s většinou dosud publikovaných závěrů předchozích studií zabývajících se danou tematikou.

**Klíčová slova:** kognitivní deficit, léčba, negativní příznaky, rTMS, schizofrenie, stimulace.

### SUMMARY

**Příkryl R., Kučerová H., Navrátilová P., Kašpárek T., Ustohal L., Venclíková S., Češková E.,  
Večeřová M.: Influencing Cognitive Deficit in Schizophrenia by Repetitive Transcranial  
Magnetic Stimulation**

Schizophrenia is an illness characterized by long-term impairment of cognitive functions such as memory, attention, executive functions or psychomotor performance. High-frequency rTMS has an activating effect on the prefrontal cortex, provoking also release of endogenous dopamine in the ipsilateral caudate nucleus, facilitating thus dopaminergic neurotransmission in the prefrontal cortex. The study included 11 patients with schizophrenia. Previous antipsychotic medication was kept without any change throughout the stimulation treatment period. Stimulation rTMS treatment was administered on all workdays, i.e. 5 times a week, up to the total of 15 sessions. The rTMS treatment was defined by application site (left dorsolateral prefrontal cortex), intensity of magnetic stimulation in 110 % of motor threshold, stimulation frequency (10 Hz), duration of the pulse series (10 sec), intervals between sequences (30 sec) and the overall number of stimuli applied (1,500). Intensity of psychopathology was assessed on the PANSS scale before and after therapy and a neuropsychological examination performed in the same timing. Treatment with rTMS has led to a significant reduction of the intensity of both negative and general symptoms of schizophrenia, an improvement of visuomotor performance, verbal fluency and verbal memory. The improvement of these cognitive domains during rTMS therapy was however not associated with any simultaneous alleviation of negative symptoms. The findings of our study do provide evidence of a statistically significant effect on some domains of the cognitive domains characterized by a cognitive deficit associated with schizophrenia, but the clinical effect of this change does not seem very prominent. The conclusion is consistent with a majority of findings of previous studies dealing with these issues and published to date.

**Key words:** cognitive deficit, negative symptoms, rTMS, schizophrenia, stimulation, treatment.

Čes. a slov. Psychiat., 104, 2008, No. 4, pp. 161–166.

---

## 1. ÚVOD

---

Schizofrenie je onemocnění charakterizované narušením kognitivních funkcí jako jsou paměť, pozornost, exekutivní funkce nebo psychomotorický výkon. Tento kognitivní deficit se zdá být jaderným rysem schizofrenie. Vyskytuje se totiž v mírnější formě také u příbuzných prvního řádu nemocných se schizofrenií a navíc je nezávislý na psychotických příznacích onemocnění. Kognitivní deficit se projevuje již na počátku schizofrenie a někdy je dokonce možné ho identifikovat i v dětství, tedy řadu let před rozvojem psychotických příznaků. Právě oproti psychotickým fenoménům onemocnění, jejichž výskyt je typicky epizodický, je kognitivní deficit poměrně stabilní. Současné modely, které se snaží o moderní pojetí schizofrenie, již považují kognitivní deficit společně se syndromem desorganizace a negativními a pozitivními příznaky za hlavní rysy schizofrenie [15, 30].

Teoretické zdůvodnění účinnosti repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) v léčbě kognitivního deficitu schizofrenie lze spatřovat zejména ve skutečnosti, že negativní příznaky a kognitivní deficit sdílejí řadu společných charakteristik. Účinnost vysokofrekvenční rTMS na negativní příznaky schizofrenie byla přitom již opakovaně ověřena [26]. Závažnost negativních příznaků navíc pozitivně koreluje s mírou kognitivního deficitu u nemocných se schizofrenií. Negativní příznaky jsou také některými autory považovány za důsledek základního kognitivního deficitu, který se projevuje na úrovni chování [2, 5]. Navíc se zdá, že mohou mít společnou či alespoň podobnou etiopatogenezi. Většina funkčních neurovizuálních studií nalézá neuronální korelát negativních příznaků a kognitivního deficitu schizofrenie, zejména potom pracovní paměti, exekutivních funkcí či pozornosti, v narušené funkci dorzolaterálního prefrontálního kortexu [4], případně mediálního prefrontálního kortexu [8]. Také deficit dopaminergní neurotransmise prefrontálního kortexu, jehož následkem dochází k narušení přenosu signálu díky dysfunkcím, up-regulovaným dopaminovým  $D_1$  receptořům, je považován za pravděpodobný etiopatogenetický podklad negativních příznaků a kognitivního deficitu schizofrenie [1, 19, 35].

Vysokofrekvenční rTMS má aktivující vliv na prefrontální kortex, ale také indukuje uvolnění endogenního dopaminu v ipsilaterálním nucleu caudatu, a tím facilituje dopaminergní neurotransmisi v prefrontálním kortexu [3, 25, 32, 33]. Vysokofrekvenční (10 Hz) rTMS dorzolaterálního prefrontálního kortexu vedla také k prodloužení amplitudy vlny P300, která odráží kognitivní procesy jako jsou rozdělení pozornosti či krátkodobá paměť na sluchové podněty [21, 36]. Tato fakta lze snad s určitou mírou opatrnosti pokládat za teoretický podklad, na základě kterého by bylo možné očekávat účin-

nost vysokofrekvenční rTMS, aplikované nad oblastí levého prefrontálního kortexu, na kognitivní deficit schizofrenie.

Literárních podkladů, zda rTMS nějakým způsobem ovlivňuje kognitivní deficit schizofrenie, je velmi málo. Lze vycházet pouze z pěti studií, jejichž hlavním cílem bylo ovšem zejména ověřit účinnost rTMS v léčbě negativních příznaků schizofrenie a kognitivní funkce byly hodnoceny spíše v rámci druhotných úkolů těchto studií [7, 16, 24, 28, 29]. Hlavním zájmem výzkumu nebyl navíc ani tak prokognitivní efekt rTMS jako spíše odpověď na otázku, zda rTMS nenarušuje kognitivní funkce. Navíc baterie použitých neuropsychologických testů nebyly optimálně složeny, takže nebyly schopny posoudit všechny podstatné domény kognitivního deficitu. V jednom případě byl dokonce použit k hodnocení změn kognitivního deficitu test MMSE (Mini-Mental State Examination), což je ovšem screeningový test demence a pro hodnocení kognitivního deficitu schizofrenie je zcela nevhodný [16]. Jedinou studií, která se dosud zabývala přímým ovlivněním kognitivního deficitu schizofrenie pomocí rTMS, byla práce Mohra a spolupracovníků, kteří se oproti předchozím studiím primárně nezaměřovali na ovlivnění schizofrenních příznaků, ale pouze srovnávali případný prokognitivní efekt rTMS, oproti efektivitě počítačové rehabilitaci kognitivního deficitu schizofrenie [23].

Studie zaměřené na ovlivnění kognitivního deficitu schizofrenie pomocí vysokofrekvenční rTMS aplikovanou nad oblastí levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu, neprokázaly ve většině případů pozitivní efekt na kognitivní funkce [16, 23, 24, 29]. Pouze otevřená pilotní studie našla zlepšení kognitivních funkcí v průběhu stimulační léčby, ovšem pouze doména paměti dosáhla statistické významnosti [7]. Naopak jednoduše zaslepená, placebovou „sham“ stimulací kontrolovaná studie popsala u skutečné stimulace pouze trend ke zmírnění kognitivního deficitu, ale bez statistického rozdílu mezi skutečnou a neúčinnou „sham“ stimulací [28]. Na rozdíl od kognitivního deficitu u deprese se tedy zdá, že rTMS nemá dostatečný potenciál ovlivňovat kognitivní deficit schizofrenie. Vysvětlení můžeme pravděpodobně spatřovat v rozdílné příčině kognitivních deficitů deprese a schizofrenie. Zatímco u deprese je kognitivní deficit spíše sekundární a je z velké míry podmíněn základními příznaky depresivního syndromu, o čemž svědčí zejména jeho výrazné zlepšení po odeznění deprese [22], u schizofrenie je kognitivní deficit základním, jaderným projevem onemocnění, který neodezní s ústupem jiných schizofrenních příznaků [10, 11, 20]. Nicméně na základě dosud publikovaných studií nelze jednoznačně tvrdit, že vysokofrekvenční rTMS je zcela neúčinná v ovlivnění kognitivního deficitu schizofrenie, protože se touto problematikou dosud zabývalo jen málo autorů ve studiích s poměrně malým počtem zařazených nemocných



a kognitivní funkce nebyly vždy vyšetřovány pomocí komplexní baterie neuropsychologických testů.

Cílem naší pilotní otevřené studie bylo proto ověřit, zda augmentace antipsychotik vysokofrekvenční stimulací levého prefrontálního kortexu rTMS má potenciál příznivě ovlivnit kognitivní deficit schizofrenie.

## 2. METODIKA

### 2.1 Charakteristika zkoumaného souboru

Studie byl navržena jako otevřená, naturalistická, prospektivní studie. Byli do ní zařazeni muži přijatí k hospitalizaci na Psychiatrické klinice Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice v Brně splňující kritéria pro schizofrenii (F20) dle Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize (MKN-10), diagnostická kritéria pro výzkum, a kteří byli dlouhodobě (minimálně po dobu 6 týdnů) stabilizováni na antipsychotické medikaci, nebyla u nich přítomna pozitivní schizofrenní symptomatologie a jiná psychiatrická komorbidita (poruchy nálad, úzkostné poruchy, poruchy osobnosti apod.). Diagnóza byla ověřena dvěma na sobě nezávislými psychiatry. Věk zařazených nemocných byl v rozmezí 18 až 60 let. Do studie nebyli zařazeni pacienti, u kterých se v minulosti vyskytovalo či v současnosti je přítomno neurologické onemocnění (včetně epilepsie či abnormního EEG záznamu), kardiovaskulární, cerebrovaskulární, endokrinní, systémové autoimunitní, abusus psychoaktivních látek, včetně závislosti na alkoholu nebo akutní riziko suicidia. Všichni zařazení pacienti podepsali informovaný souhlas. Studie byla schválena místní etickou komisí a splňuje podmínky Helsinské deklarace lidských práv.

### 2.2 Schéma léčby a neuropsychologického vyšetření zkoumaného souboru

Nemocní byli ponecháni na dosavadní zavedené antipsychotické medikaci, která během stimulační léčby nebyla nijak měněna. Stimulační léčba rTMS byla prováděna každý pracovní den, tedy 5x týdně, do celkového počtu 15 procedur.

Za účelem zmapování kognitivního deficitu podstoupili všichni pacienti neuropsychologické vyšetření, které zahrnovalo širokou škálu testů měřících kognitivní funkce. Neuropsychologické vyšetření probíhalo za standardizovaných podmínek v klidném a tichém prostředí. Administrace neuropsychologických testů a vyšetření kognitivních funkcí trvalo průměrně dvě hodiny.

Byly testovány všechny podstatné domény kognitivních funkcí: paměť, pozornost, exekutivní funkce, psychomotorické tempo, vizuomotorika a slovní plynulost. Pracovní paměť byla hodnocena Paměťovým testem učení – bezprostředním vybavením, dlouhodobá paměť, potom Paměťovým testem učení – oddáleným vybavením po 30 minutách. Globální

pozornost, její selektivita i distribuce byly vyšetřeny Testem cesty verzí A i B. Test cesty verze A byl brán jako měřítko psychomotorického tempa. Exekutivní funkce byly posouzeny Wisconsinským testem třídění karet. Slovní plynulost byla zmapována Testem verbální fluence, vizuomotorika kopií a reprodukcí Rey-Osterriethovy komplexní figury, respektive Figurou Taylorové.

Vyšetření kognitivních funkcí probíhalo v následujícím pořadí: Test cesty verzí A i B (Trail Making Test), Paměťový test učení – bezprostřední vybavení, Rey-Osterriethova komplexní figura – kopie, Test slovní plynulosti (Verbal Fluency Test), Rey-Osterriethova komplexní figura - reprodukce, Paměťový test učení - oddálené vybavení po 30 minutách, Wisconsinský test třídění karet (Wisconsin Card Sorting Test). Při kontrolním vyšetření po ukončení stimulační léčbě byla použita alternativní verze Rey-Osterriethovy komplexní figury (Figura Taylorové).

### 2.3 Metodika provádění rTMS

Aplikace rTMS začínala stanovením motorického prahu pacienta a zaměřením místa stimulace. Motorický práh (MP) byl registrován pomocí elektromyografu (EMG) na musculus abductor pollicis brevis lat. dx. Stanovení MP bylo definováno jako nejnižší stimulační aktivita, která z 10 jednotlivých impulzů povede k nejméně 5 motorickým potenciálům o velikosti amplitudy minimálně 50 mV. Vlastní výkon rTMS byl definován lokalizací aplikace (levý dorzolaterální prefrontální kortex: místo 5 cm rostrálně od místa motorického kortexu, kde byl registrován MP), intenzitou magnetické stimulace v % MP (110% MP), frekvencí stimulace (10 Hz), trváním série pulzů (10 sec.), intervaly mezi sekvencemi (30 sec.) a celkovým počtem aplikovaných stimulů (1500). Během celé aplikace byl sledován klinický stav a technické údaje aplikace, včetně teploty stimulační cívky. Při dodržování bezpečnostního protokolu aplikace je riziko komplikací zanedbatelné. Ke stimulaci byl použit přístroj Magstim Super Rapid, pro zhodnocení motorického prahu EMG MedelecSynergy.

### 2.4 Analýza dat

Pro analýzu dat byl použit statistický program „Statistica“ (StatSoft, Inc. (2001). STATISTICA Cz [Softwarový systém na analýzu dat], verze 7.1) [31]. Statistická analýza vycházela z popisné statistiky a neparametrických statistických metod vzhledem k nenormálnímu rozložení našich dat. Rozložení dat bylo testováno pomocí Kolmogorov – Smirnov Test a jelikož předpoklady nezbytné pro normální rozložení dat nebyly naplněny, byly pro statistickou analýzu použity výhradně neparametrické testy. Průběhové změny byly hodnoceny pomocí Wilcoxon Matched Pairs Test, vzájemné souvislosti byly posouzeny pomocí Spearmanových korelací. Korekce mnohočetného testování byla provedena pomocí Bonferroniho testu.

### 3. VÝSLEDKY

#### 3.1 Charakteristika souboru

Do studie bylo zařazeno 11 nemocných o průměrném věku 31,36 let (SD=8,43), vzdělání dané počtem let absolvované školní docházky v průměru 11,72 let (SD=0,91) a průměrném trváním nemoci 5,27 let (SD=5,87). U 9 z nich byla diagnostikována paranoidní schizofrenie (F 20.0), u jednoho nediferencovaná schizofrenie (F 20.3) a u jednoho nemocného simplexní schizofrenie (F 20.6). Nemocní byli léčeni těmito antipsychotiky: 5x olanzapinem, 4x risperidonem, 1x sulpiridem a 1x quetiapinem. Průměrná denní dávka antipsychotik byla 217,73 mg (SD=216,92) chlorpromazinových ekvivalentů. Toxikologické vyšetření moči na cannabis, amfetaminy a opioidy bylo u všech nemocných negativní. Všichni nemocní absolvovali léčbu rTMS bez komplikací.

#### 3.2 Charakteristika profilu a změny kognitivních funkcí během léčby rTMS

Průměrné skóry neuropsychologických testů před a po rTMS jsou zobrazeny v tabulce 1.

V průběhu léčby rTMS došlo ke statisticky významnému zlepšení parametru reprodukce v Rey-Osterriethově komplexní figuře ( $p=0,01$ ) a v Testu slovní plynulosti ( $p=0,04$ ). Tyto výsledky ukazují na zlepšení kognitivních domén vizuomotoriky, slovní plynulosti a verbální paměti. Zjištěný rozdíl však nedosáhl velikosti půl standardní odchylky, což je minimální míra změny, která je

považována za významnou i z klinického hlediska. Ve zbývajících neuropsychologických testech statisticky významné změny nalezeny nebyly.

Při vstupním neuropsychologickém vyšetření před zahájením léčby rTMS byla nalezena statisticky významná korelace mezi počtem zkompletovaných kategorií WCST ( $r=-0,85$ ;  $p=0,05$ ; Spearmanova korelace), procentem perseverativních odpovědí WCST ( $r=-0,78$ ;  $p=0,05$ ; Spearmanova korelace), procentem perseverativních chyb WCST ( $r=-0,76$ ;  $p=0,05$ , Spearmanova korelace) a denní dávkou antipsychotik podávané v době neuropsychologického vyšetření, ta však po Bonferroniho korekci ztratila na statistické významnosti. U jiných neuropsychologických testů, ať již před zahájením či po ukončení léčby rTMS, nebyla nalezena statisticky významná korelace mezi kognitivním výkonem a denní dávkou antipsychotik podávané v době neuropsychologického vyšetření.

### 4. DISKUSE

Hlavním cílem naší studie bylo zjištění, zda vysokofrekvenční stimulace levého prefrontálního kortexu pomocí rTMS má dostatečný potenciál ovlivnit kognitivní deficit schizofrenie. Léčba rTMS vedla ke zlepšení vizuomotoriky, slovní plynulosti a verbální paměti. Výsledky naší studie sice prokazují statisticky významné ovlivnění určitých domén kognitivního deficitu schizofrenie, klinický efekt této změny se však nezdá být příliš významným. Zjištěný závěr je v souladu s většinou dosud publi-

Tab.1. Průměrné skóry neuropsychologických testů před a po rTMS.

Neuropsychologický test	Před léčbou rTMS		Po léčbě rTMS		Statistické srovnání*	
	Průměr	S.D.	Průměr	S.D.	Z	P
Test cesty: verze A (steny)	5,00	1,73	5,46	1,29	0,32	0,75
Test cesty: verze A (počet chyb)	0,27	0,47	0,09	0,30	0,71	0,48
Test cesty: verze B (steny)	6,18	1,17	6,36	0,92	0,37	0,72
Test cesty: verze B (počet chyb)	0,09	0,30	0,27	0,65	0,80	0,42
Paměťový test učení (suma indexů 1-5)	44,73	13,87	48,09	14,16	0,82	0,42
Paměťový test učení (index B)	5,36	2,77	6,00	2,61	1,68	0,09
Paměťový test učení (index 6)	8,00	4,36	9,60	4,99	1,10	0,27
Paměťový test učení (výbavnost po 30 minutách)	8,82	4,69	9,55	4,95	0,17	0,87
R-O komplexní figura (kopie)	31,18	3,03	30,55	4,82	0,18	0,86
R-O komplexní figura (reprodukce)	19,59	6,65	23,82	6,81	2,50	0,01
Test slovní plynulosti	39,91	16,98	46,27	14,49	2,05	0,04
Počet zkompletovaných kategorií WCST	5,36	1,80	4,36	2,62	1,28	0,20
Procento perseverativních odpovědí WCST	110,91	24,22	112,73	30,41	0,21	0,83
Procento perseverativních chyb WCST	108,73	22,68	106,82	40,82	0,28	0,78
Procento konceptuálních odpovědí WCST	106,00	19,56	103,64	26,14	0,41	0,68

\* Wilcoxon Matched Pairs Test: porovnání průměrných skórů neuropsychologických testů před a po léčbě rTMS.

R-O komplexní figura: Rey-Osterriethova komplexní figura; WCST: Wisconsinský test třídění karet.



kovaných závěrů předchozích studií zabývajících se danou tematikou [16, 23, 24, 28, 29].

Výjimku tvoří pouze pilotní otevřená studie Cohena, která dospěla k závěru, že vysokofrekvenční (20 Hz) stimulace levého prefrontálního kortexu vede ke zlepšení kognitivních funkcí, i když pouze doména paměti dosáhla statistické významnosti [7]. Při interpretaci výsledků je nutné si uvědomit, že se jednalo o otevřenou studii s poměrně nízkým počtem zařazených nemocných (pouze šest), ale zejména při kontrolním vyšetření kognitivních funkcí nebyly použity alternativní verze neuropsychologických testů. Nelze tedy vyloučit, že míra zlepšení v kognitivním výkonu byla dána pouze efektem zácivku v daných neuropsychologických testech.

S našimi výsledky podobné zkušenosti prezentuje naopak Rollnik, který ve své zaslepené, placebovou stimulací kontrolované studii prokázal, že skutečná, vysokofrekvenční rTMS levého prefrontálního kortexu vede ke zlepšení kognitivního výkonu, zatímco „sham“ stimulace jej naopak narušuje. Ovšem rozdíl mezi případným kognitivním efektem aktivní a placebové rTMS nedosáhly statistického významu [28]. Nelze tedy jednoznačně konstatovat, že vysokofrekvenční rTMS má pozitivní vliv na kognitivní deficit schizofrenie.

Následně publikované studie již shodně neprokazují žádný vliv vysokofrekvenční rTMS aplikované nad oblastí levého prefrontálního kortexu na kognitivní deficit schizofrenie. Zatímco studie Holihho použila pouze hrubé a orientační hodnocení kognitivních funkcí formou MMSE [16], v ostatních studiích byl kognitivní deficit již mapován poměrně obsáhlými bateriemi neuropsychologických testů [23, 24, 29]. Efekt rTMS na kognitivní deficit schizofrenie nebyl prokázán ať již při současném podávání antipsychotik nebo při paralelně probíhající kognitivní rehabilitaci kognitivních funkcí počítačovým programem.

Léčba rTMS vedla v naší studii ke zlepšení vizuomotoriky, slovní plynulosti a verbální paměti. Zlepšení vizuomotoriky bylo již prokázáno předchozími studiemi [28]. Neurobiologickým korelátem verbální paměti a slovní plynulosti je navíc levý dorzolaterální prefrontální kortex, tedy oblast mozku, na kterou je primárně cílena rTMS [4]. Kognitivní výkon přitom poměrně úzce souvisí s mírou neuronální aktivity kortexu. Při znalosti, že vysokofrekvenční rTMS má aktivující vliv zejména na ty neurony kortexu, které jsou umístěny přímo ve stimulované oblasti, lze teoreticky vysvětlit možný pozitivní účinek stimulace na tyto kognitivní domény. Pozitivní efekt vysokofrekvenční rTMS, aplikované nad oblastí levého prefrontálního kortexu na slovní plynulosti, je popisován také ve studiích, které se zabývaly ovlivněním kognitivního deficitu deprese [9, 34].

Na výsledky naší práce je nezbytné nahlížet optikou síly nezaslepené studie. Jsme si vědomi řady

metodologických nedostatků, zejména rizika zácivku v neuropsychologických testech při kontrolním testování, kdy ne u všech testů byly použity alternativní verze. Výsledky naší pilotní studie by měly sloužit zejména jako podklad pro metodicky propracovanější, dvojitě zaslepené sledování. Přidání větve placebové stimulace pomůže odlišit skutečný účinek rTMS od přídatného efektu doprovázející tuto techniku, ale také pomůže vyřešit problematiku zácivku v neuropsychologických testech.

Vysokofrekvenční stimulace prefrontálního kortexu vede k ústupu negativních příznaků schizofrenie [26, 27]. Současné ovlivnění kognitivního deficitu je ovšem méně jasné. Do budoucna se jeví jako podstatné, zda dosavadní, pilotní výsledky budou potvrzeny dvojitě zaslepenými studiemi s větším počtem zařazených pacientů. Dále by bylo vhodné standardizovat doprovodnou antipsychotickou medikaci a její dávky. Není totiž vyloučeno, že rTMS kombinovaná s určitou skupinou antipsychotik může vykazovat odlišnou účinnost než při kombinaci s jiným druhem antipsychotik. Důležitým aspektem placebových, dvojitě zaslepených studií zůstává mechanismus zaslepení. Jako optimální se jeví do budoucna užití neúčinné, stimulační cívky, protože jen tak je zajištěno skutečné zaslepení ze strany nemocného. Důležitým se také jeví srovnání míry účinnosti rTMS s běžně užívanými farmakologickými postupy [13]. Dostatečně účinné ovlivnění negativních příznaků a kognitivního deficitu schizofrenie představuje tedy i nadále výzvu pro současnou moderní psychiatrii.

*Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR MSM0021622404.*

## LITERATURA

1. **Abi-Dargham, A., Malawi, O., Lombardo, I. et al.:** Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J. Neurosci*, 2002, 22, pp. 3708-3719.
2. **Andreasen, N. C.:** The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophr. Res.*, 28, 1997, pp. 105-109.
3. **Ben-Sachar, D., Gazawi, H., Riboyad-Levin, J., Klein, E.** Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters beta-adrenergic and 5-HT<sub>2</sub> receptor characteristics in rat brain. *Brain Res.*, 816, 1999, pp. 78-83.
4. **Callicott, J. H., Bertolino, A., Matys, V. S. et al.** Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex*, 10, 2000, pp. 1078-1092.
5. **Carpenter, W. T., Heinrichs, D. W., Wagman, A. M. L.:** Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am. J. Psychiatry*, 145, 1988, pp. 578-583.
6. **Coakley, G., Youssef, H. A., Waddington, J. L., Scully, P.:** Executive dysfunction in schizophrenia intimately related to negative symptoms. *Schizophrenia Research*, 18, 1996, pp. 229-230.
7. **Cohen, E., Bernardo, M., Misana, J., Arrufat, F. J.,**



- Navarro, V., Valls, S.: Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: a pilot study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 67, 1999, pp. 129-130.
8. Delamillieure, P., Fernandez, J., Constans, J. M. et al.: Proton magnetic resonance spectroscopy of the media prefrontal cortex in patients with deficit schizophrenia: preliminary report. *Am. J. Psychiatry*, 157, 2000, pp. 641-643.
  9. Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., Daskalakis, Z. J.: The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neuroscience research. *Acta Psychiatr. Scand*, 105, 2002, pp. 324-340.
  10. Gold, S., Arndt, S., Nopoulos, P., O'Leary, D. S., Andreasen, N. C.: Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1999, pp. 1342-1348.
  11. Green, M. F., Kern, R. S., Heaton, R.: Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: Implications for MATRICS. *Schizophrenia Research*, 72, 2004, pp. 41-51.
  12. Hajak, G., Marienhagen, J., Langguth, B., Werner, S., Binder, H., Eichhammer, P.: High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study. *Psychol. Med.*, 34, 2004, pp. 1157-1163.
  13. Haraldson, H. M., Ferrarelli, F., Kalin, N. H., Tononi, G.: Transcranial magnetic stimulation in the investigation and treatment of schizophrenia: a review. *Schizophr. Res.*, 71, 2004, pp. 1-16.
  14. Harvey, P.: Cognitive function in patients with schizophrenia. Report from a roundtable meeting of experts in cognitive dysfunction in schizophrenia, Budapest, Hungary, September, 1997.
  15. Heinrichs, R. W., Zaksatis, K. K.: Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12, 1998, pp. 426-445.
  16. Holli, M. M., Eronen, M., Toivonen, K., Toivonen, P., Marttunen, M., Naukkarinen, H.: Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 30, 2004, pp. 429-434.
  17. Jin, Y., Potkin, S. G., Kemp, A. S., Huerta, S. T., Alva, G., Thai, T. M., Carreon, D., Bunney, W. E.: Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation (TMS) on the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin Advance Access Published on October, 27, 2005*.
  18. Joyce, E.: Origins of cognitive dysfunction in schizophrenia: clues from age at onset. *The British Journal of Psychiatry*, 186, 2005, pp. 93-95.
  19. Karsson, P., Farde, L., Halldin, C., Sedvall, G.: PET study of D (1) dopamine receptor binding in neuroleptic-naive patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 159, 2002, pp. 761-767.
  20. Keefe, R. S.: Working memory dysfunction and its relevance to schizophrenia. In: Sharma, T., Harvey, P. (Eds). *Cognition in schizophrenia*. New York, Oxford University Press, 2000, pp. 16-50.
  21. Kok, A.: Event-related-potential (ERP) reflections of mental resources: a review and synthesis. *Biol. Psychol.*, 45, 1997, pp. 19-56.
  22. Kučerová, H.: Profil a srovnání kognitivních funkcí u pacientů se schizofrenií a onemocněním a depresivní poruchou. *Dizertační práce*, Olomouc, 2006, s. 41-68.
  23. Mohr, P., Rodriguez, M., Novák, T., Kopeček, M., Horáček, J., Hedrychová, Y., Záleský, R., Kawaciuková, R., Preiss, M., Seifertová, D.: Repetitivní transkraniální magnetická stimulace a rehabilitace kognitivních funkcí u schizofrenie. *Psychiatrie*, 10, 2006, s. 7-15.
  24. Novak, T., Horacek, J., Mohr, P., Kopecek, M., Klirova, M., Rodriguez, M., Spaniel, F., Dockery, C., Hoschl, C.: The double-blind sham-controlled study of high-frequency rTMS (20Hz) for negative symptoms in schizophrenia. Negative results. *Neuro Endocrinol. Lett.*, 25, 2006, pp. 209-213.
  25. Post, R. M., Kimbrell, T. A., Frye, M.: Implications of kindling and quenching for the possible frequency dependence of rTMS. *CNS Spectrums*, 2, 1997, pp. 54-60.
  26. Příkryl, R., Češková, E., Kučerová, H., Kašpárek, T., Ustohal, L., Palčíková, I.: Stimulace prefrontálního kortexu a léčba negativních příznaků schizofrenie. *Čes. a slov. Psychiatr.*, 102, 2006, s. 416-422.
  27. Příkryl, R., Kaspárek, T., Skotakova, S., Ustohal, L., Kucerova, H., Ceskova, E.: Treatment of negative symptoms of schizophrenia using repetitive transcranial magnetic stimulation in a double-blind, randomized controlled study. *Schizophrenia Research*, 95, 2007, pp. 151-157.
  28. Rollnik, J. D., Huber, T. J., Mogk, H., Siggelkow, S., Kropp, S., Dengler, R.: High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport.*, 11, 2000, pp. 4013-4015.
  29. Sachdev, P., Loo, C., Mitchell, P., Malhi, G.: Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation. *Psychiatry Clin Neurosci.*, 59, 2005, pp. 354-357.
  30. Sharma, T., Harvey, P. (Eds.): *Cognition in schizophrenia*. New York, Oxford University Press, 2000.
  31. StatSoft, Inc. (2007). *STATISTICA Cz* [Softwarový systém na analýzu dat], verze 7.1. [www.StatSoft.cz](http://www.StatSoft.cz)
  32. Strafella, A. P., Paus, T., Barrett, J., Dagher, A.: Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J. Neurosci.*, 21, 2001, pp. 1-4.
  33. Strafella, A. P., Paus, T., Fraraccio, M., Dagher, A.: Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 126, 2003, pp. 2609-2615.
  34. Triggs, W. J., McCoy, K. J., Greer, R. et al.: Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biol. Psychiatry*, 45, 1999, pp. 1440-1446.
  35. Weinberger, D. R., Berman, K. F., Illowsky, B. P.: Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. III. A new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. *Arch. Gen. Psychiatry*, 45, 1988, pp. 609-615.
  36. Yu, H. CH., Liao, K. K., Chang, T. J., Tsai, S. J.: Transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 159, 2002, pp. 494-495.

*MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D.  
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: rprikryl@fnbrno.cz*

## Does repetitive transcranial magnetic stimulation have a positive effect on working memory and neuronal activation in treatment of negative symptoms of schizophrenia?

Radovan PŘIKRYL<sup>1,2,5</sup>, Michal MIKL<sup>1,3,6</sup>, Hana PŘIKRYLOVÁ KUČEROVÁ<sup>1,2,5</sup>,  
Libor USTOHAL<sup>1,2,5</sup>, Tomáš KAŠPÁREK<sup>1,2,5</sup>, Radek MAREČEK<sup>1,3,6</sup>,  
Michaela VRZALOVÁ<sup>2,5</sup>, Eva ČEŠKOVÁ<sup>1,2,5</sup>, Jiří VANÍČEK<sup>4,6</sup>

<sup>1</sup> Ceitec-Masaryk University Brno, Czech Republic

<sup>2</sup> Department of Psychiatry, Faculty of Medicine Masaryk University Brno, Czech Republic

<sup>3</sup> Department of Neurology, Faculty of Medicine Masaryk University Brno, Czech Republic

<sup>4</sup> Department of Imaging Methods, Faculty of Medicine Masaryk University Brno, Czech Republic

<sup>5</sup> University Hospital Brno, Czech Republic

<sup>6</sup> St. Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic

*Correspondence to:* Radovan Prikryl  
Department of Psychiatry University Hospital Brno  
Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic.  
TEL: +420 5 3223 2055; FAX: +420 5 3223 3706; E-MAIL: radovan.prikryl@post.cz

*Submitted:* 2011-11-16 *Accepted:* 2011-12-06 *Published online:* 2012-00-00

*Key words:* cognitive functions; fMRI; neuronal activation; negative symptoms; repetitive transcranial magnetic stimulation; schizophrenia; working memory

Neuroendocrinol Lett 2012; 33(1):101-108 PMID: ----- NEL330112AXX ©2012 Neuroendocrinology Letters • www.nel.edu

### Abstract

**OBJECTIVE:** The objective of the study was to find out whether, under the conditions of a double-blind, placebo coil controlled study, high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (TMS) over the left prefrontal cortex will show positive effects on working memory with simultaneous assessment of respective changes in neuronal activation.

**RESULTS:** Stimulation treatment led to a reduction of seriousness of negative schizophrenia symptoms in both comparative groups. However, mutual comparison of real (n=19) and sham (n=11) rTMS, respectively, has shown that the effect of real rTMS was statistically significantly higher compared with placebo stimulation. During stimulation treatment an improvement in working memory performance was also found. No statistically significant difference between the real and placebo sham rTMS, respectively, was established. The rate of neuronal activation did not change at all during rTMS treatment.

**CONCLUSIONS:** From clinical point of view rTMS seems to be a well-tolerated neurostimulation method for treatment of negative schizophrenia symptoms with favourable of impact on cognitive functions.

To cite this article: Neuroendocrinol Lett 2012; 33(1):101-108



## INTRODUCTION

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) represents a promising therapeutic method for influencing negative symptoms of schizophrenia, thanks to its unique ability to modulate the neuronal activity of the cortical cerebral areas and neuronal spheres that are included in the pathophysiology of schizophrenia, both directly and indirectly by means of trans-synaptic transfer (Příkryl *et al.* 2011a;b). During treatment of negative schizophrenia symptoms the high-frequency (10 Hz) rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) area has been proven to be particularly useful (Dlabac *et al.* 2010). The hypofunction of the left DLPFC is simultaneously considered a neuronal correlate of several cognitive deficit domains in schizophrenia, e.g. working memory, verbal fluency and executive functions (Lui *et al.* 2010; Dusek *et al.* 2011). While it is known that high frequency rTMS over the left DLPFC area is able to modify hypofrontality, its effect on cognitive functions remains ambiguous (Guse *et al.* 2010).

Therefore, during treatment of negative schizophrenia symptoms by means of high-frequency rTMS over the left DLPFC area, a question arises if, in addition to the influence on negative symptoms, rTMS also shows an effect on certain parameters of cognitive schizophrenia deficit. The theoretical justification of such efficacy may be particularly seen in the fact that the negative symptoms and cognitive deficit share a series of common characteristics. The relevance of negative symptoms correlates positively with cognitive deficit rate in patients with schizophrenia. Negative symptoms are considered by some authors to be a result of the basic cognitive deficit, manifested on the level of behavior (Carpenter *et al.* 1988; Andreasen *et al.* 1997). In addition, it seems that they may have a common or at least similar pathogenesis. Actually, most of the functional neuroimaging studies ascribe the etiopathogenesis of negative symptoms and cognitive schizophrenia deficit, especially working memory, executive functions or verbal fluency, to a disturbed left DLPFC function (Callicott *et al.* 2000), and possibly that of the medial prefrontal cortex (Delamilliere *et al.* 2000). Also, a deficit of dopaminergic neurotransmission in the prefrontal cortex, which results in disruption of signal transfer due to dysfunctional, up-regulated dopamine D<sub>1</sub> receptors, is considered a probable etiopathogenetic base of negative symptoms and cognitive schizophrenia symptoms (Weinberger *et al.* 1988; Abi-Dargham 2002).

It is therefore relatively surprising that there is very little experience with the rTMS effect on cognitive functions compared with negative schizophrenia symptoms treatment. With the exception of the work of Mittrach, who is the only one who primarily focused on cognitive functions within the scope of rTMS tolerance assessment during schizophrenia treatment (Mittrach *et al.* 2010), it is only possible to arise from partial results of five studies whose principal objective was, however, to

verify rTMS efficacy in negative schizophrenia treatment and in which cognitive functions were assessed only within the scope of secondary tasks of those studies (Cohen *et al.* 1999; Rollnik *et al.* 2000; Holí *et al.* 2004; Sachdev *et al.* 2005; Novak *et al.* 2006). In addition, the principal objective of the research did not involve procognitive rTMS effects but rather in an answer to a question whether rTMS disrupts cognitive functions. The only study dealing with the direct impact of rTMS on cognitive schizophrenia deficit was a study of Mohr who, despite previous studies, did not primarily concentrate on the impact on schizophrenia symptoms but only compared possible procognitive effects of rTMS compared with efficacy of computer rehabilitation of cognitive schizophrenia deficit (Mohr *et al.* 2006). Studies aimed at the impact of high-frequency rTMS, administered over the left DLPFC, on cognitive schizophrenia deficits did not show a positive effect on cognitive functions in most cases (Holí *et al.* 2004; Sachdev *et al.* 2005; Mohr *et al.* 2006; Novak *et al.* 2006). An open, pilot study found improvement of cognitive functions during stimulation treatment, however, statistical significance was only reached by delayed visual reproduction (Cohen *et al.* 1999). On the other hand, a single blind, placebo "sham" controlled study found only a trend toward reduction of cognitive deficit in cases of real stimulation, but without any statistical difference between real and inefficient sham stimulation (Rollnik *et al.* 2000). A similar conclusion was also found by a double blind study assessing primarily the effect of high frequency rTMS over the left DLPFC area on cognitive functions. It did not detect any statistically significant deterioration of cognitive performance during rTMS treatment, on the contrary, in the patients treated with real rTMS a trend toward improvement in performance in executive functions, correlating with psychopathology, was found (Mittrach *et al.* 2010).

During treatment of negative schizophrenia symptoms by means of high frequency rTMS over the left DLPFC area, positive effects of stimulation on disturbed prefrontal cortex metabolism is considered to be one of the possible mechanisms of action. However, the performed studies have not found any such evidence. Actually, a combination of functional neuroimaging methods with rTMS treatment of negative symptoms has only been used in two studies. The first of them was a small open study with six patients in whom cerebral perfusion tested with the activation cognitive paradigm using the Wisconsin card sorting test (WCST) and one-photon emission computer tomography (SPECT) was measured. Even if a statistically significant decrease in seriousness of negative symptoms occurred, the clinical effect of such a change was assessed as small and hypofrontality, demonstrated by means of SPECT, did not change at all during treatment (Cohen *et al.* 1999). The other work was a double blind study with a sham coil, in which cerebral perfusion was also measured by means of SPECT in order to be able to establish whether rTMS



influences regional blood flow through the brain. In patients treated with real rTMS more sizable decrease in negative schizophrenia symptoms occurred in comparison with placebo stimulation, however, the SPECT data analysis did not reveal any significant changes in the regional cerebral perfusion connected with real or placebo stimulation (Hajak *et al.* 2004).

As far as the authors know, no double blind study aimed at evaluation of high frequency rTMS over the left DLPFC on cognitive schizophrenia deficit in combination with functional magnetic resonance imaging (fMRI) has been carried out. The principal objective of the study was to find out whether, under conditions of a double-blind, placebo coil controlled study, high frequency rTMS over the left DLPFC would have a positive effect on working memory, as assessed by means of the Verbal Fluency Test (VFT), an important parameter of cognitive schizophrenia deficit with simultaneous examination of the respective changes of neuronal activation by means of fMRI.

## METHODS

### *Group parameters*

The evaluated group included 30 patients (males) who were admitted to hospital, due to schizophrenia, at the Psychiatric clinic of the Faculty of Medicine of Masaryk University and Faculty Hospital in Brno, Czech Republic. Only those patients who fulfilled the criteria for schizophrenia (F20) according to the International Classification of Diseases, revision 10 (ICD-10) and diagnostic research criteria and who were stabilized long-term (for at least 6 weeks) on antipsychotics, with significant negative symptoms without other psychiatric comorbidity such as mood, anxiety or personality disorders and had no contraindications to magnetic resonance examination were included in the study. The diagnosis was verified by two independent experienced psychiatrists. The age of the enrolled patients ranged from 18 to 60 years. Patients who had a neurological disease (including epilepsy or an abnormal EEG record), cardiovascular, cerebrovascular, endocrinal, systemic autoimmune disease, psychoactive drug abuse including alcohol or acute risk of suicide at screening or in the past were not included in the study. Absence of psychoactive drug abuse was verified using a toxicology examination of urine for cannabis, amphetamines and opioids. Only those patients who signed an informed consent document and who had no contraindication for rTMS were included in the study. The study was approved by the local ethics committee and complies with the requirements of the Declaration of Helsinki.

### *Study procedures and treatment design*

The evaluated group was divided in two subgroups using a random number generator. The first subgroup (19 patients) received real rTMS and the second sub-

group (11 patients) received sham rTMS. Both forms of rTMS treatment were performed on workdays, i.e. 5 times a week, until completion of 15 procedures. During the stimulation therapy, patients remained on their prescribed antipsychotic medication. The working memory performance was assessed by an experienced neuropsychologist before and after rTMS treatment using the VFT (letters N, K, P) (Prescott *et al.* 2006). The severity of psychopathological symptoms before and after treatment was evaluated using the PANSS scale (Positive and Negative Syndrome Scale) (Kay *et al.* 1987). At the same times (before and after rTMS treatment) patients underwent a fMRI investigation. The evaluation of the psychopathology, working memory, fMRI data processing and performance of rTMS were mutually blinded.

### *Method of performance of rTMS*

The rTMS treatment commenced with determination of the patient's motor threshold (MT) and localization of the site of stimulation. Motor threshold is determined using the electromyograph (EMG) in the musculus abductor pollicis brevis l. dx. Determination of MP is defined as the lowest stimulation activity that causes at least 5 motor potentials with an amplitude at least 50 mV in 10 single impulses. The actual performance of rTMS is defined by the location of application (left dorsolateral prefrontal cortex), intensity of magnetic stimulation in % of MP (110% of MT), stimulation frequency (10 Hz), duration of impulse series (10 s), interval between sequences (30 s) and the total number of applied stimuli (1500). The clinical status and technical data of the application including temperature of the stimulation coil were observed over the whole application. The Magstim Super Rapid stimulation device was used for rTMS, and EMG MedelecSynergy was used for evaluation of the motor threshold. Sham stimulation was carried out in a similar manner by using a sham coil system without induction of a magnetic field. The sham procedure elicited no tactile sensation at the site of stimulation and guaranteed that no substantial cortical stimulation occurred.

### *Method of fMRI investigation: VFT activation task*

A silent phonemic verbal fluency task (VFT) was used as a language paradigm. We used a block design, with active tasks alternating with periods of rest. Active as well as control blocks lasted 32 seconds. Five blocks of each condition were performed. In the active block, subjects silently generated as many words as possible, beginning with one of the following letters, O, K, P, N, I, that had been presented to them visually through a data projector during the whole active period. During the rest periods (indicated by three asterisks "\*\*\*\*") subjects simply relaxed. After scanning, subjects were asked whether they had performed the task successfully. All subjects reported that they generated words for all presented letters.



Method of fMRI investigation: acquisition parameters

Imaging was performed on a 1.5 T MR scanner (Siemens Symphony – Erlangen, Germany) equipped with a Numaris 4 System (MRease). Each subject underwent the same fMRI examination twice – before and after rTMS. The functional images were acquired using a gradient echo, echoplanar (EPI) sequence with the following parameters: TR (scan repeat time) = 4520 ms, TE=40ms, FOV=220mm, flip angle 90°, matrix size 64 × 64, slice thickness 3.5 mm, 32 transversal slices per scan, 71 scans per each functional measurement (7 scans per each block and one dummy scan at the beginning of acquisition). High-resolution anatomical T1-weighted images, which served as a matrix for the functional imaging, were acquired using a 3D sequence with the parameters: TR=1700ms, TE=3.96ms, FOV=246mm, flip angle 15°, resolution 256 × 256 resampled to 512 × 512, slice thickness 1.17 mm, 160 sagittal slices. The subjects were instructed to remain still while in the scanner.

Method of fMRI data statistical analysis

The data was analyzed using SPM5 software (Functional Imaging Laboratory, the Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology at University College London, UK) running under Matlab 7.6 (Mathworks Inc., USA). The following pre-processing was applied to each subject's time series of fMRI scans: realignment and unwarping of functional scans to correct for head movement; normalization to fit into a standard anatomical space (MNI), and spatial smoothing using a Gaussian filter with a FWHM of 8 mm. The voxel size generated from the above acquisition parameters was resampled to 3 × 3 × 3 mm. To determine the brain regions that showed significant activation with respect to active periods, a General Linear Model (GLM) as implemented in the SPM5 was used. The experimental stimulation time-course was convolved with a canonical hemodynamic response function. A high-pass filter with a cut-off at 128 s and an autoregressive model to estimate serial correlations were used within the GLM. The movement parameters obtained during realignment were used as nuisance variables (regressors of no interest) in the design matrix. Statistical parametric maps with t-statistics were computed to assess the effects of activation (BOLD signal increase) with respect to the active condition. Corresponding contrast files were carried out in the second-level analyses. We used a random-effect analysis as implemented in the SPM5 to assess the effect of real rTMS. This was performed using a flexible factorial design (ANOVA) with three factors – subject, group, and condition. The group factor indicated the presence to group with real or sham rTMS. The condition factor indicated whether the functional measurement was performed before or after rTMS. These factors, interaction group × condition, and the covariate (behavioral VFT) were used in the design matrix. We were interested in the effect of interaction.

The results were assessed using cluster-level inference at the  $p < 0.05$  level of significance, FWE corrected.

**RESULTS**

Characteristics of the evaluated group

The evaluated group included in total 30 patients (males). Toxicology examination of urine for cannabis, amphetamines and opioids was negative in all patients. All patients fulfilled the inclusion criteria for the study and no contraindications for rTMS and fMRI were found. All participants signed an informed consent document for the study.

Demographic data of the real rTMS group

The real rTMS group included 19 patients (mean age 30.47 years; SD=9.19) with education defined by the number of years of compulsory education (mean 10.63 years; SD=2.52) and mean duration of disease (4.05 years; SD=1.51). The mean daily dose of antipsychotics was 328.95 mg (SD=143.44) of chlorpromazine equivalents (see Table 1).

Demographic data of the sham rTMS group

The sham rTMS group included 11 patients (mean age 34.55 years; SD=10.57) with education defined by the number of years of compulsory education (mean 11.09 years; SD=1.51) and mean duration of disease (4.18 years; SD=1.89). The mean daily dose of antipsychotics was 304.55 mg (SD=140.01) of chlorpromazine equivalents (see Table 1).

Comparison of demographic data of real and sham rTMS groups

No statistically significant differences were found between the demographic data of the two groups of patients (see Table 1).

Characteristics of the working memory performance and the clinical status of the real rTMS group

Table 2 shows the mean scores on the VFT and PANSS before and after rTMS in the real rTMS group. A statistically significant increase in the mean VFT score and statistically significant reduction of severity of the negative, general and total symptoms of schizophrenia occurred in the real rTMS group. The rate of positive symptoms of schizophrenia remained unchanged (see Table 2).

Characteristics of the working memory and the clinical status of the sham rTMS group

Table 3 shows the mean scores of the VFT and PANSS before and after rTMS in the sham rTMS group. A statistically significant increase in the mean VFT score and statistically significant reduction of severity of general and total symptoms of schizophrenia occurred in the sham rTMS group. The intensity of the negative symptoms of schizophrenia was not statistically significantly

reduced. The rate of positive symptoms of schizophrenia remained unchanged (see Table 3).

Comparison of the size of ongoing changes of the working memory and the clinical status between the real and sham rTMS groups

Compared to sham rTMS, real rTMS caused a statistically significantly higher reduction in the severity of negative and total symptoms of schizophrenia. On the other hand, no difference was found with respect to the VFT, positive and common symptoms of schizophrenia (see Table 4).

Comparison of the size of ongoing changes of the neuronal activations between the real and sham rTMS groups

Figure 1 shows patterns of neuronal activations before and after stimulation treatment in the real and sham rTMS group. When VFT was burdened by the cogni-

tive paradigm, the neuronal areas of the frontal cingulum were activated (Brodmann area 24) and the left DLPFC cortex (Brodmann area 9 and 46). No statistically significant differences in the neuronal activation size during rTMS treatment neither in real nor in sham rTMS groups were found.

**DISCUSSION**

The objective of the study was to establish whether high frequency rTMS, applied over the left DLPFC area, shows, in addition to reduction in seriousness of negative schizophrenia symptoms, a potential to positively modulate working memory capacity. Its advantage lies in the fact that it does not concentrate on behavioral data only, but also on possible changes in the neuronal activation detected by means of fMRI using VFT as a cognitive paradigm.

**Tab. 1.** Comparison of demographic data of the groups treated with real and sham rTMS.

	Real rTMS		Sham rTMS		Statistical comparison*	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Z	p-value
Age (years)	30.47	9.19	34.55	10.57	0.97	0.33
Education (number of years)	10.63	2.52	11.09	1.51	1.21	0.23
Duration of schizophrenia (years)	4.05	1.51	4.18	1.89	0.09	0.93
Daily dose of antipsychotics (in mg CHLO EQ.)	328.95	143.44	304.55	140.01	0.37	0.72

\* Mann-Whitney U Test

**Tab. 2.** Mean scores of the VFT and PANSS before and after rTMS in the real rTMS group.

Scale	Before rTMS		After rTMS		Statistical comparison*	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Z	p-value
VFT	37.95	14.54	44.68	14.78	2.96	0.01
Positive subscale PANSS	8.16	1.80	7.79	1.27	1.35	0.18
Negative subscale PANSS	23.16	5.11	16.26	5.79	3.72	0.01
General subscale PANSS	33.05	6.09	26.84	5.69	3.29	0.01
Total PANSS	64.37	9.70	50.89	14.78	3.70	0.01

\* Wilcoxon Matched Pairs Test: comparison of the scores before and after rTMS VFT (Verbal Fluency Task), PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)

**Tab. 3.** Mean scores of the VFT and PANSS before and after rTMS in the sham rTMS group.

Scale	Before rTMS		After rTMS		Statistical comparison*	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Z	p-value
VFT	37.82	9.68	43.82	11.39	2.27	0.02
Positive subscale PANSS	8.09	1.92	8.27	2.28	0.27	0.79
Negative subscale PANSS	22.09	4.18	21.36	4.08	0.94	0.34
General subscale PANSS	33.27	4.65	30.00	4.31	2.60	0.01
Total PANSS	63.45	9.22	59.63	8.10	1.99	0.05

\* Wilcoxon Matched Pairs Test: comparison of the scores before and after rTMS VFT (Verbal Fluency Task), PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)

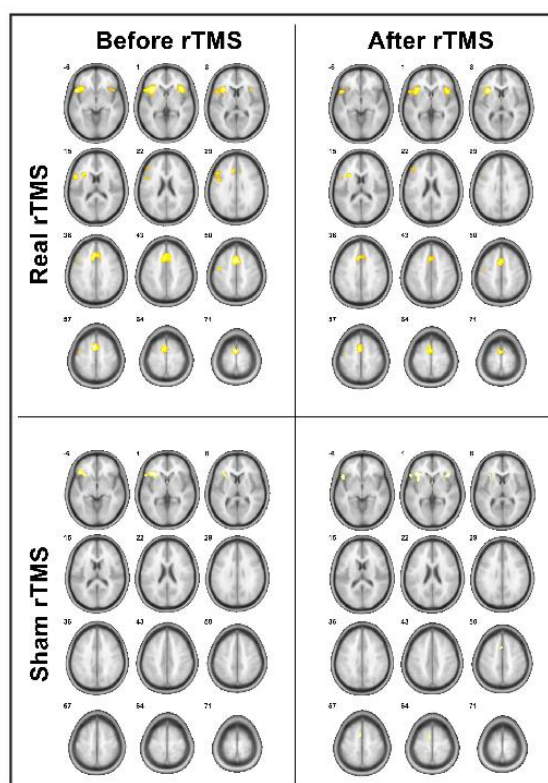


**Tab. 4.** Comparison of changes of the mean scores (in percentage reduction) of the VFT and PANSS between the groups treated with real and sham rTMS.

	Real rTMS		Sham rTMS		Statistical comparison*	
	Mean (%)	S.D.	Mean (%)	S.D.	Z	p-value
VFT	21.80%	24.66	16.89%	19.44	0.26	0.80
Positive subscale PANSS	-3.09%	11.54	2.58%	16.01	-0.90	0.36
Negative subscale PANSS	-30.25%	17.41	-2.66%	11.20	-3.83	0.01
General subscale PANSS	-17.49%	16.48	-9.47%	9.15	-1.68	0.09
Total PANSS	-20.32%	12.91	-5.56%	8.86	-3.06	0.01

\* Mann-Whitney U Test

VFT (Verbal Fluency Task), PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)



**Fig. 1.** Patterns of neuronal activations before and after stimulation treatment in the real and sham rTMS group.

Stimulation treatment led to a decrease in negative schizophrenia symptoms in both groups. However, comparison of real and sham rTMS revealed that the effect of real rTMS was statically more significant in comparison to the placebo one. This result indicates a placebo effect which accompanies rTMS in treatment of negative symptoms. Therefore the results of open studies dealing with impact on negative schizophrenia symptoms should be assessed having this fact in mind. Our finding also fully corresponds with conclusions of published

meta-analyses which, based on placebo sham stimulation controlled studies carried out so far, demonstrated a moderate effect of rTMS in treatment of negative schizophrenia symptoms (Freitas *et al.* 2009; Dlabac *et al.* 2010).

Also, from the point of view of cognitive functions in both groups, an improvement of working memory performance, expressed by a statistically significant increase in the average VFT score, occurred during stimulation treatment. However, no statistically important difference between real and placebo sham rTMS was demonstrated during mutual comparison. The results indicate that the improvement of working memory in both real and placebo sham rTMS may be ascribed to the internship effect, which has been repetitively described for the VFT test (Cunje *et al.* 2007). That is, mutual comparisons have shown that high frequency rTMS over the left DLPFC area does not have any potential to significantly improve working memory performance. This finding also corresponds with the conclusions of other published studies which have not demonstrated a clear procognitive effect in schizophrenia (Holi *et al.* 2004; Sachdev *et al.* 2005; Mohr *et al.* 2006; Novak *et al.* 2006). Despite the previous works, we focused exclusively on working memory because its neuronal correlate was exactly the left DLPFC, which was the primary target of stimulation treatment.

The studies on healthy volunteers indicate an interesting finding. Actually, the action of high frequency rTMS over the left DLPFC led to a disruption of cognitive performance in most studies. Exceptions are found only in studies including young volunteers (Evers *et al.* 2001; Huang *et al.* 2005). It is interesting that the age factor also plays an important role in the intensity of the anti-depressive effect of rTMS (Figiel *et al.* 1998; Kozel *et al.* 2000; Janicak *et al.* 2002). The generally higher effect of rTMS is probably induced by higher flexibility and adaptability of the neuronal network in young individuals. Since only young patients were included in our population (the average age of the patients treated with real rTMS was 30 and that of the patients treated with placebo sham rTMS was 34), it can be expected that this fact contributed to the positive impact of rTMS on working memory.

Conclusions from studies dealing with rTMS impact on cognitive functions in treatment of the depressive disorder have mainly observed that high frequency rTMS, administered over the left DLPFC area, does not lead to any disruption of cognitive functions. On the contrary, a series of studies have shown improvement of cognitive deficits during stimulation treatment. The most considerable effect was reached mainly in parameters of memory/executive functions, which means in cognitive domains whose important neurobiological correlate is exactly dysfunction of the prefrontal cortex. The rate of change of cognitive functions in most studies has been connected with the extent of the anti-depressive effects of rTMS (Little *et al.* 2000; O'Connor *et al.* 2005), but this is not a rule (Speer *et al.* 2001). It may be rather expected that the improvement of cognitive deficit in depressive disorder is more linked to remission of depressive symptomatology than to possible specific procognitive effects of rTMS.

Unlike the cognitive deficit, it seems that in cases of depression, rTMS does not have sufficient potential to influence cognitive schizophrenia deficits. An explanation is probably seen in the different causes of cognitive deficits in depressive disorder and in schizophrenia. While in case of depressive disorder, cognitive deficit is rather secondary and is, to a large extent, conditioned by the basic symptoms of depressive syndrome, which is particularly supported by its marked improvement after depression subsides (Kucerová *et al.* 2006). In schizophrenia cognitive deficit is a basic, core manifestation of the disease which does not subside with subsidence of other schizophrenia symptoms (Green *et al.* 1999; Keefe *et al.* 2000; Gold *et al.* 2004).

Our findings in the area of functional neuroimaging are also in accordance with those conclusions, which have been mainly drawn on the basis of neuropsychological testing and respective clinical data. Even when, the VFT was burdened by the cognitive paradigm, the expected cerebral areas were activated (frontal cingulum and the left DLPFC), neither real nor placebo sham rTMS treatment led to significant changes of neuronal activation. This finding supports our behavioral results in the sense that the changes in working memory performance are only caused by the internship effect and that rTMS probably does not have real procognitive potential for working memory parameters. Despite the fact that it was not the area of our research, it may be still expected that rTMS does not show the procognitive effect on other parameters of cognitive schizophrenia deficit either (Mittrach *et al.* 2010).

## CONCLUSION

It can be concluded that we have not demonstrated any positive impact of high frequency rTMS, administered over the left DLPFC area, on working memory parameters and the respective changes of neuronal activation detected by means of fMRI. However, we have con-

firmed conclusions of previous works that considered our selected stimulation parameters of rTMS effective for treatment of negative schizophrenia symptoms (Freitas *et al.* 2009; Dlabac *et al.* 2010). From the clinical position, rTMS seems to be a very well tolerated neurostimulation method for treatment of negative schizophrenia symptoms from the point of view of the effect on cognitive functions.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the Internal Grant Agency of the Ministry of Health (Project No. 9890-4) and by the Ministry of Education, Youth and Sports of Czech Republic (Project MSM 0021622404).

## REFERENCES

- 1 Abi-Dargham A, Malawi O, Lombardo I (2002). Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci.* **22**: 3708–3719.
- 2 Andreasen NC (1997). The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophr Res.* **28**: 105–109.
- 3 Callicott JH, Bertolino A, Matysy VS (2000). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex.* **10**: 1078–1092.
- 4 Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AMI (1988). Deficit and nondescript forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry.* **145**: 578–583.
- 5 Cohen E, Bernardo M, Misana J, Arrufat EJ, Navarro V, Valls S (1999). Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: a pilot study. *J Neurosurg Psychiatry.* **67**: 129–130.
- 6 Cunje A, Molloy W, Standish TI, Lewis DI (2007). Alternate forms of logical memory and verbal fluency tasks for repeated testing in early cognitive changes. *International Psychogeriatrics.* **19**: 65–75.
- 7 Delamillieure P, Fernandez J, Constans JM (2000). Proton magnetic resonance spectroscopy of the media prefrontal cortex in patients with deficit schizophrenia: preliminary report. *Am J Psychiatry.* **157**: 641–643.
- 8 Dlabac-de Lange JJ, Knegeting R, Aleman A (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* **71**: 411–419.
- 9 Dusek P, Jech R, Havrankova P, Vymazal J, Wackermann J (2011). Theta-burst transcranial magnetic stimulation over the supplementary motor area decreases variability of temporal estimates. *Neuro Endocrinol Lett.* **32**: 481–486.
- 10 Evers S, Bockermann I, Nyhuis PW (2001). The impact of transcranial magnetic stimulation on cognitive processing: an event-related potential study. *Neuroreport.* **17**: 2915–2918.
- 11 Figiel GS, Epstein C, McDonald WM, Amazon-Leece J, Figiel L, Saldivia A, Glover S (1988). The use of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rMS) in refractory depressed patients. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience.* **10**: 20–25.
- 12 Freitas C, Fregni F, Pascual-Leon A (2009). Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research.* **108**: 11–24.
- 13 Gold JM (2004). Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophrenia Research.* **72**: 21–28.
- 14 Green MF (1999). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry.* **153**: 321–330.



- 15 Guse B, Falkai P, Wobrock R (2010). Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J Neural Transm.* **117**: 105–122.
- 16 Hajak G, Marienhagen J, Langguth B, Werner S, Binder H, Eichhammer P (2004). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study. *Psychol Med.* **34**: 1157–1163.
- 17 Holi MM, Eronen M, Toivonen K, Toivonen P, Marttunen M, Naukarinen H (2004). Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Schizophr Bull.* **30**: 429–34.
- 18 Huang CC, Su TP, Shan IK, Wei IH (2004). Effect of 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition during a Go/NoGo task. *Journal of Psychiatric Research.* **38**: 513–520.
- 19 Janicak PG, Down SM, Martis B, Alam D, Beedle D, Krasuski J, Strong MJ, Sharma R, Rosen C, Viana M (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: preliminary results of a randomized trials. *Biological Psychiatry.* **51**: 659–667.
- 20 Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* **13**: 261–276.
- 21 Keefe RS (2000). Working memory dysfunction and its relevance to schizophrenia. In: Sharma, T., Harvey, P. (Eds). *Cognition in schizophrenia*. New York, Oxford University Press: 16–50.
- 22 Kozel FA, Nahas Z, deBrux C, Molloy M, Lorberbaum JP, Bohning D, Risch SC, George MS (2000). How coil-cortex distance relates to age, motor threshold, and antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* **12**: 376–384.
- 23 Kučerová H (2006). Prokognitivní vliv repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) u depresivní poruchy. Rigorózní práce, Praha: 40–69.
- 24 Little JT, Kimbrell TA, Wassermann EM, Grafman J, Figueras S, Dunn RT, Danielson A, Repella A, Huggins T, George MS, Post RM (2000). Cognitive effects of 1- and 20-hertz repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: preliminary report. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.* **13**: 119–124.
- 25 Lui S, Li T, Deng W, Jiang L, Wu O, Tang H, Yue O, Huang X, Chan RC, Collier DA, Meda SA, Pearlson G, Mechelli A, Sweeney JA, Gong Q (2010). Short-term Effects of Antipsychotic Treatment on Cerebral Function in Drug-Naive First-Episode Schizophrenia Revealed by „Resting State“ Functional Magnetic Resonance Imaging. *Arch Gen Psychiatry.* **67**: 783–792.
- 26 Mittrach M, Thünker J, Winterer G, Agelink W, Regenbrecht G, Arends M, Mobascer A, Kim SJ, Wölwer W, Brinkmeyer J, Gaebel W, Cordes J (2010). The tolerability of rTMS treatment in schizophrenia with respect to cognitive function. *Pharmacopsychiatry.* **43**: 110–117.
- 27 Mohr P, Rodriguez M, Novák T, Kopeček M, Horáček J, Hedrychová Y, Záleský R, Kawaciuková R, Preiss M, Seifertová D (2006). Repetitivní transkraniální magnetická stimulace a rehabilitace kognitivních funkcí u schizofrenie. *Psychiatrie.* **10**: 7–15.
- 28 Novak T, Horacek J, Mohr P, Kopecek M, Klirova M, Rodriguez M, Spaniel F, Dockery C, Hoschl C (2006). The double-blind sham-controlled study of high-frequency rTMS (20Hz) for negative symptoms in schizophrenia. Negative results. *Neuro Endocrinol Lett.* **25**: 209–213.
- 29 O'Connor MG, Jerskey BA, Robertson EM, Brenninkmeyer C, Ozdemir E, Leone AP (2005). The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on procedural memory and dysphoric mood in patients with major depressive disorder. *Cogn. Behav. Neurol.* **18**: 223–227.
- 30 Prescott TJ, Newton LD, Mir NU, Woodruff P, Parks RW (2006). A new dissimilarity measure for finding semantic structure in category fluency data with implications for understanding memory organization in schizophrenia. *Neuropsychology.* **20**: 685–699.
- 31 Pfkryl R (2011). Repetitive transcranial magnetic stimulation and treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett.* **32**: 121–6.
- 32 Pfkryl R (2011). Současný pohled na léčbu negativních příznaků schizofrenie repetitivní transkraniální magnetickou stimulací. *Čes a slov Psychiatr.* **107**: 160–166
- 33 Rollnik JD, Huber TJ, Mogg H, Siggelkow S, Kropp S, Dengler R (2000). High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport.* **11**: 4013–4015.
- 34 Sachdev P, Loo C, Mitchell P, Malhi G (2005). Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation. *Psychiatry Clin Neurosci.* **29**: 354–357.
- 35 Speer AM, Repella JD, Figueras S (2001). Lack of adverse cognitive effects of 1Hz and 20Hz rTMS at 100% of motor threshold over LPC in depression. *J of ECT.* **17**: 259–263.
- 36 Weinberger DR, Berman KF, Chase TN (1988). Mesocortical dopaminergic function and human cognition. *Ann NY Acad Sci.* **537**: 330–338.



### 7.3 Ovlivnění nikotinu pomocí rTMS u schizofrenie

Kouření cigaret patří k jedné z nejčastějších závislostí. I když došlo k poklesu užívání nikotinu díky rozsáhlým kampaním informujících o zdravotních důsledcích zneužívání nikotinu, i přes zvyšující se cenu cigaret, zůstává prevalence nikotinu u nemocných zejména se schizofrenií stále velmi vysoká<sup>111</sup>.

Mezi nemocnými schizofrenií je daleko větší výskyt kuřáků (45-88%) než u zdravé populace (zhruba 20%). Nemocní se schizofrenií se také snadněji stávají závislými na nikotinu. Někteří autoři to vysvětlují hlubší inhalací nikotinu a zejména geneticky podmíněnými změnami nikotinových receptorů<sup>112,113</sup>.

Nikotin stejně jako jiné návykové psychoaktivní látky aktivuje lidský mezolimbický systém odměny (nucleus accumbens a prefrontální cortex). Po vysazení nikotinu se sníží aktivita v systému mozkové odměny, což je spojeno se zvýšenou touhou po návykové látce. Vysokofrekvenční rTMS aplikovaná nad oblastí levého prefrontálního kortexu (PFC) moduluje uvolnění dopaminu v mezolimbickém a mezostriatálním systému mozku a zvyšuje koncentrace dopaminu v dorzálním striatu a nucleu accumbens. Závislost na psychoaktivních látkách je také spojena s narušením behaviorálních procesů, jako je nezodpovědné chování, impulzivita či porucha inhibiční kontroly. Jejich významným korelátem je PFC, jehož modulace může toto dysfunkční chování ovlivnit. Tyto skutečnosti tvoří teoretický podklad pro využití rTMS v léčbě poruch spojených s dopaminergní dysfunkcí, jako je závislost<sup>114</sup>.

Jelikož výzkumných prací zabývajících se efektem rTMS na nikotinismus bylo velmi málo, do studií bylo zařazováno velmi málo pacientů a v dosavadních studiích nebýval hodnocen případný vztah mezi změnou schizofrenní psychopatologie a snížením cravingu v průběhu léčby pomocí rTMS, navrhli jsme a provedli studii vlastní, kde hlavním cílem bylo zjistit, zda vysokofrekvenční rTMS aplikovaná nad levým DLPFC má potenciál snížit spotřebu nikotinových cigaret u pacientů se schizofrenií. Ukázalo, že rTMS má potenciál redukovat spotřebu cigaret. Ve skupině s aktivní stimulací došlo ke statisticky signifikantnímu poklesu konzumace cigaret již od prvních týdnů oproti skupině s placebovou stimulací. V provedené studii nebyly nalezeny žádné korelace mezi změnou afektivních a schizofrenních příznaků a změnou počtu vykouřených cigaret.

Přikryl R, Sochorová A, **Přikrylová Kučerová H**, Kašpárek T, Vrzalová M, Češková E. Vliv repetitivní transkraniální magnetické stimulace na nikotinismus u schizofrenie: otevřená studie. *Ceska Slov Psychiatr*. 2013; 109 (2): 64-69.

Prikryl R, Ustohal L, **Prikrylova Kucerova H**, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cigarette consumption in schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014; 49: 30-35. IF=3,689

Autorský podíl: 30 %

# VLIV REPETITIVNÍ TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÉ STIMULACE NA NIKOTINISMUS U SCHIZOFRENIE: OTEVŘENÁ STUDIE

původní práce

Radovan Příklad<sup>1,2</sup>  
Andrea Sochorová<sup>3</sup>  
Hana Příkladová Kučerová<sup>1,2</sup>  
Tomáš Kašpárek<sup>1,2</sup>  
Michaela Vrzalová<sup>1</sup>  
Eva Česká<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Psychiatrická klinika LF MU a FN  
Brno

<sup>2</sup>Středoevropský technologický  
institút (CEITEC) – Masarykova  
univerzita

<sup>3</sup>Lékařská fakulta Masarykova  
univerzity Brno

#### Kontaktní adresa:

doc. MUDr. Radovan Příklad, Ph.D.  
Psychiatrická klinika Fakultní  
nemocnice Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: rpikryl@fnbrno.cz

Tato práce vznikla díky projektu  
„CEITEC – Středoevropský  
technologický institút“  
(CZ.1.05/1.1.00/02.0068)  
z Evropského fondu regionálního  
rozvoje. Podpořeno projektem  
(Ministerstva zdravotnictví)  
konceptního rozvoje výzkumné  
organizace 65269705 (FN Brno).

## SOUHRN

Příklad R, Sochorová A, Příkladová  
Kučerová H, Kašpárek T, Vrzalová M,  
Česká E. Vliv repetitivní transkra-  
niální magnetické stimulace na nikoti-  
nismus u schizofrenie: otevřená studie

**Úvod:** Prevalence kouření cigaret  
u pacientů se schizofrenií se odhaduje  
v rozmezí 45 až 88%. Vysokofrekven-  
ční repetitivní transkraniální magneti-  
ká stimulace (rTMS) nad oblastí levého  
dorzolaterálního prefrontálního kor-  
texu (DLPFC) snížila spotřebu tabáku  
i míru cravingu u lidí závislých na niko-  
tinu. U pacientů se schizofrenií závislých  
na nikotinových cigaretách však zatím  
systematicky zkoušena nebyla.

**Cíl studie:** Cílem studie bylo proká-  
zat, zda vysokofrekvenční (10Hz) rTMS  
nad oblastí levého DLPFC má potenci-  
ál snížit spotřebu nikotinových cigaret  
u pacientů se schizofrenií.

**Metodika:** Do studie bylo zařazeno  
18 pacientů se schizofrenií na stabilní  
antipsychotické medikaci. Vlastní léčba  
rTMS byla definována místem stimu-  
lace (levý DLPC), intenzitou stimula-  
ce (110% individuálního motorického  
prahu), frekvencí (10 Hz), dobou trvání  
série pulzů (10 s), dobou mezi sériemi  
(30 s) a celkovým počtem stimulačních  
sezení (15). Během jednoho sezení ob-  
držel pacient 2 000 stimulačních pulzů,  
v průběhu celé léčby potom tedy 30 000  
pulzů. Pacienti do předem připravených  
formulářů zapisovali počet vykouřených

## SUMMARY

Příklad R, Sochorová A, Příkladová  
Kučerová H, Kašpárek T, Vrzalová M,  
Česká E. Effect of repetitive tran-  
scranial magnetic stimulation on nico-  
tine smoking in schizophrenia: open  
study

**Introduction:** The prevalence of nico-  
tine cigarettes smoking in schizophrenia  
patients is estimated in a range between  
45 to 88%. High-frequency repeti-  
tive transcranial magnetic stimulation  
(rTMS) over the left dorsolateral pre-  
frontal cortex (DLPFC) decreased to-  
bacco consumption and craving in nico-  
tine dependent people. However rTMS  
has not been used in this indication in  
schizophrenia patients.

**The aim of the study:** The aim of our  
study was to prove if high-frequency  
(10Hz) rTMS over the left DLPFC is able  
to decrease nicotine cigarettes consump-  
tion in schizophrenia patients.

**Methods:** There were 18 male schizo-  
phrenia patients on stable antipsychotic  
medication included to the study. The  
actual performance of rTMS was defined  
by the application location (left dorsolat-  
eral prefrontal cortex: DLPFC), intensity  
of magnetic stimulation in % of motor  
threshold (110%), stimulation frequency  
(10Hz), number of trains (20), single  
train duration (10s), intertrain interval  
(30s), and total number of stimulation  
sessions (15). Thus in each stimulation  
session 2 000 TMS pulses were given,



nikotinových cigaret, a to po dobu 7 dnů před zahájením a po celou dobu stimulační léčby (21 dnů).

**Výsledky:** Spotřeba cigaret v průběhu stimulační léčby se statisticky významně snížila, a to již od druhého týdne stimulační léčby. Nebyly nalezeny statisticky významné korelace mezi změnou schizofrenních a afektivních příznaků a změnou počtu vykouřených cigaret.

**Závěr:** Vysokofrekvenční rTMS nad oblastí levého DLPFC má u pacientů se schizofrenií potenciál snižovat počet vykouřených cigaret.

**Klíčová slova:** kouření, nikotin, repetitivní transkraniální magnetická stimulace, rTMS, schizofrenie.

with a total of 30 000 pulses per treatment course. Patients wrote number of smoked nicotine cigarettes seven days before and during whole stimulation treatment (21 days).

**Results:** Nicotine cigarettes consumption was statistically significantly decreasing during stimulation treatment. It was evident from the second week of stimulation. There were found no statistically relevant correlations between the ongoing changes of negative and depressive schizophrenia symptoms and number smoked nicotine cigarettes.

**Conclusion:** The high-frequency rTMS over the left DLPFC has got a potential to decrease number of smoked nicotine cigarettes in schizophrenia patients.

**Key words:** smoking, nicotine, repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS, schizophrenia.

## ÚVOD

Nikotin patří mezi jednu z nejvíce zneužívaných návykových látek. Navzdory poklesu užívání nikotinu díky všeobecné informovanosti o zdravotních rizicích a také neustále se zvyšující ceně cigaret zůstává prevalence nikotinismu stále vysoká, speciálně u pacientů s duševním onemocněním, zejména se schizofrenií.<sup>1</sup>

Prevalence kouření cigaret se u pacientů se schizofrenií odhaduje v rozmezí 45 až 88 %, což je mnohonásobně více než u normální zdravé populace, kde dosahuje zhruba 20 %.<sup>2</sup> Pacienti se schizofrenií rovněž extrahují větší množství nikotinu z cigaret, mají vyšší hladiny jeho metabolitů v krvi a snadněji se stávají závislími.<sup>3</sup> Možným vysvětlením mohou být kromě hlubší inhalace nikotinu i genetické odchylky ve struktuře nikotinových receptorů u schizofrenie.<sup>2</sup> Rovněž craving je vyšší u pacientů se schizofrenií oproti zdravé populaci.<sup>4</sup> Úspěšnost v odvykání kouření je proto u pacientů se schizofrenií logicky nižší než u nepsychiatrické populace. Zatímco úspěšného odvyknutí od nikotinismu dosáhne u zdravé populace až 42,5 % lidí, u schizofrenie je to pouze mezi 10,0 až 27,2 %.<sup>2</sup>

Jednoznačné vysvětlení zvýšené prevalence nikotinismu u schizofrenie neexistuje. Možné příčiny jsou hledány v alteracích neurotransmiterových (nikotinový, dopaminový, případně i glutamatergní) systémů mozku u schizofrenie, sociálních faktorech i určité formy sebemedikace ve smyslu snížení intenzity antipsychotiky indukovaných extrapyramidových nežádoucích účinků, subjektivního

prožívání neuroleptické dysforie, zmírnění negativních příznaků schizofrenie či zlepšení některých parametrů kognitivního deficitu zejména pozornosti či krátkodobé paměti.<sup>1,2,3</sup>

Současné možnosti terapie nikotinismu jsou založeny na kombinaci více modalit. Využívá se náhradní nikotinová terapie (nikotinové náplasti nebo žvýkačky), agonista nikotinových receptorů vareniklin, antidepresivum bupropion či psychoterapeutické přístupy. Přesto léčbu nikotinismu nelze označit za optimální. Možnosti odvykání kouření u pacientů se schizofrenií jsou však ještě mnohem menší vzhledem k riziku exacerbace psychotických příznaků při použití antinikotinové farmakoterapie. Z těchto důvodů jsou hledány nové inovativní přístupy k léčbě nikotinismu, nadějný potenciál představují neuromodulační metody mozku, zejména repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS).<sup>5</sup>

Technika rTMS umožňuje neinvazivní modulaci neuronálního metabolismu mozku. Ačkoliv specifický účinek rTMS na neurotransmisí není zcela známý, bylo opakovaně prokázáno, že rTMS o vysoké frekvenci (10 až 20 Hz) zvyšuje mozkovou excitabilitu, zatímco nízkofrekvenční rTMS (1 Hz a méně) ji snižuje. Bylo také zjištěno, že vysokofrekvenční rTMS aplikovaná nad levým prefrontálním kortexem (PFC) zvyšuje mozkovou perfuzi a potažmo i metabolismus této oblasti, zatímco nízkofrekvenční rTMS má efekt opačný.<sup>6</sup> Animální modely rovněž ukazují, že rTMS zvyšuje hustotu NMDA



(N-methyl D-aspartát) receptorů, a to již po jediné stimulaci.<sup>7</sup> Lze proto spekulovat, že rTMS může působit jako agonista NMDA receptorů v PFC, pokud je vysokofrekvenční stimulace aplikována právě na tuto mozkovou oblast.<sup>8</sup> Animální i humánní studie rovněž prokázaly, že vysokofrekvenční rTMS aplikovaná nad oblastí levého PFC moduluje uvolnění dopaminu v mezolimbickém a mezostriatálním systému mozku. Selektivní zvýšení koncentrace extracelulárního dopaminu v dorzálním striatu a nc. accumbens bylo nalezeno v animálních studiích.<sup>9</sup> Také u zdravých dobrovolníků se signifikantní zvýšení koncentrace dopaminu objevilo v extracelulárním prostoru nc. caudata a levého putamenu.<sup>10,11</sup>

Nikotin podobně jako jiné návykové psychoaktivní látky aktivuje mozkový mezolimbický systém odměny. Ten je tvořen neuronálním spojením ventrální tegmentální arey, nc. accumbens a PFC. Po vysazení nikotinu se sníží aktivita v systému mozkové odměny, což je spojeno se zvýšenou touhou po návykové látce. Vysokofrekvenční rTMS aplikovaná nad oblastí levého PFC moduluje uvolnění dopaminu v mezolimbickém a mezostriatálním systému mozku a zvyšuje koncentrace extracelulárního dopaminu v dorzálním striatu a nc. accumbens. Závislost je také spojena s narušením behaviorálních procesů, jako jsou nezodpovědné chování, zvýšená impulzivita či porucha inhibiční kontroly. Jejich významným neuronálním korelátům je PFC, jehož modulace může rovněž toto dysfunkční chování ovlivnit. Tyto skutečnosti tvoří teoretický předpoklad pro využití rTMS v léčbě poruch spojených s dopaminergní dysfunkcí, jako je závislost.<sup>12</sup>

Ve srovnání s léčbou deprese, sluchových halucinací či negativních příznaků schizofrenie jsou zkušenosti s využitím rTMS v léčbě nikotinisnu pionýrské. Vysokofrekvenční rTMS nad oblastí levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC) snížila spotřebu tabáku i míru cravingu u lidí závislých na nikotinu.<sup>12,13,14,15</sup> Rovněž u pacientů se schizofrenií byl nalezen pozitivní efekt stimulace na snížení nikotinového cravingu.<sup>16</sup> Jedná se však o ojedinělou práci s malým počtem zařazených pacientů, která navíc nehodnotila případný vztah mezi změnou schizofrenní psychopatologie a snížením cravingu v průběhu stimulační léčby.

Nedostatek znalostí ve využití rTMS v léčbě nikotinisnu u schizofrenie nás vedl k naplánování a provedení pilotní otevřené studie, jejímž hlavním cílem bylo prokázat, zda vysokofrekvenční (10Hz) rTMS nad oblastí levého DLPFC má potenciál snížit spotřebu nikotinových cigaret u pacientů se schizofrenií. Vedlejším cílem bylo zjistit, zda případné snížení spotřeby cigaret souvisí s ústupem negativních či afektivních příznaků schizofrenie.

## METODIKA

### Zkoumaný soubor

Do zkoumané skupiny bylo zahrnuto 18 pacientů (mužů) hospitalizovaných pro diagnózu schizofrenie na Psychiatrické klinice Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno. Do studie byli zahrnuti pouze pacienti, kteří splnili diagnostická kritéria pro schizofre-

nií (F20) dle Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize (MKN-10). Pacienti museli být po dobu nejméně 6 týdnů stabilizováni na neměnné antipsychotické medikaci. Měli výrazné negativní příznaky bez jiné psychiatrické komorbidity, jako jsou poruchy nálady, úzkostné poruchy nebo poruchy osobnosti. Diagnóza schizofrenie byla potvrzena dvěma nezávislými zkušenými psychiatry na základě lékařské dokumentace a Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI).<sup>17</sup> Pacienti museli být ve věku 18 až 60 let a v posledních třech letech museli kouřit nejméně 10 nikotinových cigaret denně. Do studie nebyli zahrnuti pacienti s onemocněním neurologickým (včetně epilepsie a abnormálního EEG záznamu), kardiovaskulárním, cerebrovaskulárním, endokrinním a systémovým autoimunitním. Dále potom pacienti s abúzem psychoaktivních látek (s výjimkou nikotinových cigaret), alkoholu a pacienti s akutním rizikem sebevraždy. U všech účastníků bylo provedeno toxikologické vyšetření moče na kanabinoidy, amfetaminy a opiáty. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas a neměli žádné kontraindikace k léčbě rTMS. Studie byla schválena lokální etickou komisí a splňovala kritéria Helsinské deklarace.

### Uspořádání studie

Každý pacient podstoupil celkově 15 stimulačních sezení, která byla aplikována každý pracovní den po dobu 3 týdnů. Během stimulační terapie pacienti dodržovali původně předepsanou antipsychotickou medikaci. Závažnost schizofrenních a afektivních příznaků byla před a po léčbě rTMS hodnocena pomocí „Positive and Negative Syndrome Scale“ (PANSS) a „Montgomery and Asberg Depression Scale“ (MADRS).<sup>18,19</sup> Pacienti do předem připravených formulářů zapisovali počet vykouřených nikotinových cigaret, a to po dobu 7 dnů před zahájením a po celou dobu (21 dnů) stimulační léčby. Byli poučeni, aby se v kouření cigaret nijak neomezovali a kouřili dle svých zvyků, chuti a potřeby.

### Procedura rTMS léčby

Vlastní stimulační léčba byla u každého pacienta zahájena určením místa stimulace a stanovením individuálního motorického prahu (MP). Ten byl určen pomocí elektromyografie (EMG) na musculus abductor pollicis brevis l. dx. MP byl definován jako nejnižší hodnota stimulace, která vyvolá nejméně 5 motorických potencíálů s amplitudou aspoň 50 mV v 10 po sobě následujících stimulačních pulzech. Vlastní stimulace byla provedena pomocí osmičkové stimulační cívky, která byla umístěna tangenciálně ke střední rovině nad levým dorzolaterálním prefrontálním kortexem (DLPFC), tj. ve vzdálenosti 5 cm od místa určení individuálního MP. Parametry stimulace byly dány intenzitou stimulace (110 % individuálního MP), frekvencí (10 Hz), dobou trvání série impulzů (10 s) a dobou mezi sériemi (30 s). Během jednoho stimulačního sezení obdržel pacient 2 000 pulzů, v průběhu celé léčby potom 30 000 pulzů. Během aplikace byl sledován klinický stav a teplota stimulační cívky. Ke stimulační léčbě bylo použito zařízení Magstim Super Rapid a pro vyhodnocení motorického prahu EMG MedelecSynergy.

## Statistická analýza

Pro analýzu dat byl použit statistický software StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA (softwarový systém analyzující data) 10. verze. Údaje byly zpracovány použitím popisných testů neparametrické statistiky. K vyhodnocení změn ve spotřebě cigaret byl použit Wilcoxon Matched Pairs Test. Potencionální souvislost mezi změnou ve spotřebě cigaret a negativními a afektivními příznaky byla zhodnocena pomocí Spearmanovy korelace.

## VÝSLEDKY

### Demografická charakteristika zkoumané skupiny

Do zkoumané skupiny bylo zařazeno 18 pacientů s průměrným věkem 30,40 roků (SD = 5,56) a s průměrným vzděláním 12,00 roku (SD = 1,59). Vzdělání bylo definováno jako počet ročníků povinné školní docházky. Všichni pacienti byli muži a praváci. Průměrná doba trvání nemoci byla 3,81 roku (SD = 3,55) a průměrná denní dávka užívaných antipsychotik 114,16 mg (SD = 177,29) ekvivalentů chlorpromazinových jednotek. Průměrný denní počet vykouřených cigaret před zahájením stimulační léčby byl 18,56 (SD = 6,68). Toxikologické vyšetření moče na kanabinoidy, amfetaminy a opiáty bylo u všech pacientů negativní. Všichni zařazení pacienti splňovali vstupní kritéria pro zařazení do studie, neměli žádné kontraindikace k léčbě rTMS a souhlasili se zaznamenáním počtu vykouřených cigaret do připravených dotazníků. Všichni pacienti rovněž podepsali informovaný souhlas se svým zařazením do studie.

### Spotřeba cigaret u zkoumané skupiny

Stimulační léčba vedla ke statisticky významnému snížení počtu vykouřených cigaret a to již od prvního týdne stimulace. Celkově se snížila spotřeba cigaret o 12,93 % oproti výchozímu stavu (tab. 1).

### Klinická charakteristika zkoumané skupiny

Stimulační léčba vedla ke statisticky významnému snížení celkového skóre škál PANSS a MADRS. S výjimkou subškály pro pozitivní příznaky se statisticky významně snížila celková skóre subškál hodnotících negativní a všeobecné příznaky schizofrenie (tab. 2).

### Vliv změny psychopatologie na spotřebu cigaret v průběhu rTMS

Nebyly nalezeny statisticky významné korelace mezi změnou (počáteční průměrné skóre minus konečné průměrné skóre, to vše děleno počátečním průměrným skóre příslušné škály) schizofrenních (celkové skóre PANSS, subškály pro pozitivní, negativní a všeobecné příznaky PANSS) a afektivních příznaků (celkové skóre MADRS) a změnou počtu vykouřených cigaret v průběhu třítydenní stimulační léčby.

## DISKUSE

Z našich výsledků vyplývá, že vysokofrekvenční (10Hz) rTMS nad oblastí levého DLPFC statisticky významně snížila spotřebu vykouřených cigaret u pacientů se schizofrenií. Počet vykouřených cigaret se u pacientů snížil

Tab. 1. Celkový počet vykouřených cigaret a jejich procentuální změna během stimulační léčby

	Celkový počet vykouřených cigaret		Procentuální změna oproti stavu před rTMS (-7. až 0. den)		Statistické srovnání* oproti stavu před rTMS (-7. až 0. den)	
	Průměr	Standardní odchylka	Průměr	Standardní odchylka	Z	P
Před rTMS (-7. až 0. den)	18,56	6,68	–	–	–	–
Po rTMS (1. až 7. den stimulace)	17,51	6,14	-4,92	8,92	2,33	0,02
Po rTMS (8. až 14. den stimulace)	15,94	5,33	-12,50	16,13	2,94	< 0,01
Po rTMS (15. až 21. den stimulace)	14,41	5,24	-21,36	19,37	3,29	< 0,01
Po rTMS (1. až 21. den stimulace)	15,95	5,48	-12,93	13,80	3,16	< 0,01

\* Wilcoxon Matched Pairs Test

Tab. 2. Změna průměrných skóre škál PANSS a MADRS v průběhu stimulační léčby

	Před rTMS		Po rTMS		Statistické srovnání*	
	Průměr	Standardní odchylka	Průměr	Standardní odchylka	Z	p
Pozitivní subškála PANSS	8,33	2,14	7,61	1,15	1,18	0,21
Negativní subškála PANSS	23,61	4,72	16,61	5,72	3,58	< 0,01
Všeobecná subškála PANSS	31,72	6,06	24,06	3,81	3,48	< 0,01
Celkový PANSS	63,67	10,84	48,28	9,55	3,68	< 0,01
MADRS	12,72	4,36	4,78	2,88	3,68	< 0,01

\* Wilcoxon Matched Pairs Test; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; MADRS: Montgomery and Asberg Depression Scale



v průměru o téměř 13% během třítýdenní stimulační léčby. Rovněž se ukázalo, že efekt rTMS na snížení počtu cigaret se neobjevuje okamžitě se zahájením stimule. Statisticky významné snížení počtu vykouřených cigaret bylo zaznamenáno až ve druhém týdnu stimulační léčby a poté pokračovalo po celou dobu sledování.

Naše výsledky potvrzují závěry studie, která rovněž našla pozitivní účinek vysokofrekvenční rTMS na tabákový craving u pacientů se schizofrenií.<sup>16</sup> Zvolené stimulační parametry našich studií se však liší. Zatímco v naší studii byl stimulován levý DLPFC pomocí 10Hz stimulační frekvence, Wing<sup>16</sup> použil bilaterální prefrontální stimulaci o frekvenci 20 Hz.

Vysokofrekvenční rTMS stimule nad levým DLPFC má opakovaně prokázaný antidepressivní účinek<sup>21</sup> a rovněž snižuje závažnost negativních příznaků schizofrenie.<sup>22,23</sup> Zatímco účinek na negativní příznaky schizofrenie je nezávislý na ovlivnění příznaků deprese u pacientů se schizofrenií,<sup>24</sup> anticravingové působení rTMS v tomto smyslu dosud zkoumáno nebylo. Z našich výsledků vyplývá, že vliv rTMS na snížení počtu vykouřených nikotinových cigaret nesouvisí se změnou ani depresivních, ani negativních příznaků schizofrenie. Lze se proto domnívat, že případný anticravingový efekt vysokofrekvenční rTMS je poměrně specifický a není sekundární při vlastním účinku rTMS na základní psychopatologii schizofrenního

onemocnění. O tom může svědčit rovněž pozitivní vliv rTMS na nikotinový craving u zdravých lidí.<sup>12,13,14</sup> Také shodné snížení počtu vykouřených cigaret u pacientů se schizofrenií při různě zvolených stimulačních frekvencích (10 Hz a 20 Hz) může poukazovat na odlišný neurobiologický efekt stimule oproti léčbě negativních příznaků schizofrenie, kde 20Hz stimule není považována za tolik účinnou ve srovnání s 10Hz frekvencí.<sup>20</sup>

Naše studie má tři hlavní limity. Jednak do ní byli zařazeni pouze muži, je tedy proto obtížné generalizovat naše výsledky na celou populaci, i když rozdílný vliv rTMS na pohlaví popsán nebyl.<sup>25</sup> Druhý nedostatek se týká zjišťování počtu vykouřených cigaret. Použili jsme pouze sebehodnotící dotazníky, objektivní škály zaměřené na craving či měření hladin oxidu uhelnatého ve vydechaném vzduchu jsme nehodnotili. Mezi poslední limit lze řadit design otevřené studie, která je v případě rTMS studií vždy zatížena značným podílem placebo efektu na zjištěných výsledcích.

I přes tyto nedostatky se jedná o první studii, která u pacientů se schizofrenií hodnotila nejen případný tabákový anticravingový účinek rTMS, ale i jeho vztah ke změně negativních a depresivních příznaků. Závěrem je možno říci, že vysokofrekvenční rTMS nad oblastí levého DLPFC má u pacientů se schizofrenií potenciál snižovat počet vykouřených cigaret. Tento účinek je nezávislý na změně negativních a depresivních příznaků schizofrenie.

## LITERATURA

1. Levander S, Eberhard J, Lindstrom E. Nicotine use and its correlates in patients with psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2007; 116: 27–32.
2. Wing V, Wass C, Soh D, George T, Uhl G. A review of neurobiological vulnerability factors and treatment implications for comorbid tobacco dependence in schizophrenia. *Addiction Reviews* 2012; 1248: 89–106.
3. Olincy A, Young D, Freedman R. Increased levels of the nicotine metabolite cotinine in schizophrenic smokers compared to other smokers. *Biological Psychiatry* 1997; 42 (1): 1–5.
4. Lo S, Heishman S, Raley H, Wright K, Wehring H, Moolchan E et al. Tobacco craving in smokers with and without schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2011; 127 (1–3): 241–245.
5. Fitzgerald P, Daskalakis Z. A review of repetitive transcranial magnetic stimulation use in the treatment of schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry* 2008; 53 (9): 567–576.
6. Nahas Z, Teneback CC, Kozel A et al. Could left prefrontal rTMS modify negative symptoms and attention in schizophrenia? *Biol. Psychiatry* 1999; 45 (Suppl. 1): 37.
7. Ragert P, Dinse HR, Pleger B et al. Combination of 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and tactile coactivation boosts tactile discrimination in humans. *Neurosci Letters* 2003; 348: 105–108.
8. Kole MH, Fuchs E, Ziemann U et al. Changes in 5-HT<sub>1A</sub> and NMDA binding sites by a single rapid Transcranial magnetic stimulation procedure in rats. *Brain Res* 1999; 826: 309–312.
9. Táber MT, Fibiger HC. Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases dopamine release in the nucleus accumbens of the rat: modulation by metabotropic glutamate receptors. *J Neurosci* 1995; 15: 3896–3904.
10. Jin Y, Potkin SG, Kemp AS et al. Therapeutic effects of individualized frequency transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 2006; 32: 556–561.
11. Strafella AP, Paus T, Barrett J et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001; 1: RC157.
12. Amiaz R, Levy D, Vainiger D, Grunhaus I, Zangen A. Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction* 2009; 104 (4): 653–660.
13. Eichhammer P, Kharraz JM, Binder H, Pittrow D, Wodarz N, Hajak G. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (8): 951–953.
14. Johann M, Wiegand R, Kharraz A, Bobbe G, Sommer G, Hajak G, Wodarz N, Eichhammer P. Repetitive transcranial magnetic stimulation in nicotine dependence. *Psychiatr Prax* 2003; 30: 129–131.
15. Brody A, Cook I. Manipulation of Cigarette Craving with Transcranial Magnetic Stimulation. *Biological Psychiatry* 2011; 70 (8): 702–703.
16. Wing V, Bacher I, Wu B, Daskalakis Z, George T. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation reduces tobacco craving in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2012; 139 (1–3): 264–266.
17. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric

- interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 22–33.
18. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261–276.
19. Montgomery SA, Asberg M: A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* 1979; 134: 382–389.
20. Dlabac-de Lange JJ, Knegtering R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 411–419.
21. Dell Osso B, Camuri G, Castellano F, Vecchi V, Benedetti M, Bortolussi S, Altamura AC. Meta-review of meta-analytic studies with repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the treatment of major depression. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2011; 7: 167–177.
22. Freitas C, Fregni F, Pascual-Leon A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2009; 108: 11–24.
23. Dlabac-de Lange JJ, Knegtering R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 411–419.
24. Hajak G, Marienhagen J, Langguth B, Werner S, Binder H, Eichhammer P. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study. *Psychol Med* 2004; 34: 1157–1163.
25. Matheson SL, Green MJ, Loo C, Carr VJ. Quality assessment and comparison of evidence for electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation for schizophrenia: A systematic meta-review. *Schizophrenia Research* 2010; 118: 201–210.

## referáty o literatuře

### Landau YE, Steinberg T, Richmand B et al. **Involvement of immunologic and biochemical mechanisms in the pathogenesis of Tourette's syndrome.**

(Zahrnutí imunologických a biochemických mechanismů do patogeneze Touretteova syndromu)  
*Journal of Neural Transmission* 2012; 119 (5): 621–626

Touretteův syndrom (Ts) je nervová vývojová porucha klinicky se vyznačující početnými motorickými a foneckými tiky. Neurobiologická vnímavost vůči této poruše je pravděpodobně založena během vývoje interakcí genetických, biochemických, imunologických a environmentálních faktorů. Tato studie se snažila zkoumat možnou korelaci několika imunologických a biochemických markerů s Ts. Děti s Ts a zdravé a věkem srovnatelné kontroly se podrobily obsáhlému biochemickému a imunologickému vyšetření. Demografické údaje byly získány z lékařských záznamů. Nálezy byly porovnány mezi skupinami a analyzovány statisticky. Bylo nabráno 68 dětí s Ts (58 chlapců, 85,3%) a 36 zdravých dětí (25 chlapců, 69,5%). Srovnáním s kontrolní skupinou měla skupina s Ts významně vyšší hladiny ferritinu ( $p = 0,01$ ) hemoglobinu ( $p = 0,02$ ) a zinku ( $p = 0,05$ ) a nižší procento mědi (bez ceruloplasmínu,  $p = 0,01$ ). Podle analýzy imunologických markerů nebyly významné rozdíly mezi skupinami v hladinách IgA, IgM nebo IgG, nicméně hladiny IgE a IgG-4 byly významně vyšší ve skupině s Ts ( $p = 0,04$  a  $p = 0,02$ ). Podle autorů z Izraele a USA (univerzitní specializovaná pracoviště Petah Tiqwa, Chappaqua, NY, a New Haven, CT) mají děti s Ts vyšší hladiny biochemických ukazatelů

oxidačního stresu a kvalitativních imunoglobulinů. Tyto nálezy se připojují ke stále omezeným znalostem patogeneze Ts a mohou mít důsledky pro vývoj nových léčebných metod.

### Spisia C, Sirot EJ.

**An unusual case of abuse of nasal drops**  
(Neobvyklý případ zneužívání nosních kapek)  
*Pharmacopsychiatry* 2012; 45 (6): A23

Je dobře známo, že dekonjestiva, jako např. xylometazolin, mohou způsobit lékový zánět nosní sliznice. Nicméně není už tak dobře známo, že dekonjestiva mohou zneužívat pacienti s panickou poruchou při protiúzkostné samoléčbě. V literatuře bylo referováno jen o jednom případě panické ataky po vysazení dekonjestiv.

Švýcarští autoři (pracoviště Aarau a Brugg) referují o 33leté ženě se zneužíváním xylometazolinu jako samoléčby jejích panických atak. Pacientka byla léčena kombinací duloxetinu a kognitivně-behaviorální terapie. Zneužívání xylometazolinu přestalo po dosažení podstatného zlepšení jejích panických příznaků.

Tento případ poukazuje na to, že by si psychiatři měli uvědomit, že pacienti s panickou poruchou by mohli zneužívat nosní kapky jako protiúzkostnou samoléčbu. Na druhé straně otorinolaryngologové by si měli uvědomit, že pacienti s anamnézou zneužívání dekonjestiv (nebo rhinitis medicamentosa) by mohli také trpět panickou poruchou.

MUDr. Jaroslav Veselý





## Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cigarette consumption in schizophrenia patients



Radovan Prikryl<sup>a,b,c,\*</sup>, Libor Ustohal<sup>a,b,c</sup>, Hana Prikrylova Kucerova<sup>a,b,c</sup>, Tomas Kasperek<sup>a,b,c</sup>, Jiri Jarkovsky<sup>d</sup>, Veronika Hublova<sup>a,b</sup>, Michaela Vrzalova<sup>a,b,c</sup>, Eva Ceskova<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> CETEC – Central European Institute of Technology, Masaryk University, Czech Republic

<sup>b</sup> Department of Psychiatry Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

<sup>c</sup> Department of Psychiatry, University Hospital Brno, Czech Republic

<sup>d</sup> Institute for Biostatistics and Analyses of the Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 23 August 2013

Received in revised form 28 October 2013

Accepted 29 October 2013

Available online 6 November 2013

#### Keywords:

Consumption

Dorsolateral prefrontal cortex

Schizophrenia

Smoking

Stimulation

### ABSTRACT

**Introduction:** High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) seemed to decrease tobacco consumption and craving in nicotine-dependent people without psychiatric disorder or otherwise healthy people. Even if the prevalence of cigarette smoking in schizophrenia patients is high and estimated to be between 45% and 88%, this technique has not been systematically studied in this indication in schizophrenia yet.

**The aim of the study:** The aim of this study was to test the ability of high-frequency (10 Hz) rTMS over the left DLPFC to decrease cigarette consumption in schizophrenia patients.

**Methods:** The study included 35 male schizophrenia patients on stable antipsychotic medication. The patients were divided into two groups: the first (18 patients) were actively stimulated and the second (17 patients) underwent sham (placebo) stimulation. The sham rTMS was administered using a purpose-built sham coil that was identical in appearance to the real coil and made the same noise but did not deliver a substantial stimulus. The rTMS was administered at the stimulation parameters: location (left dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC), intensity of magnetic stimulation in % of motor threshold (110%), stimulation frequency (10 Hz), number of trains (20), single train duration (10 s), inter-train interval (30 s), and total number of stimulation sessions (21). In each stimulation session, 2000 TMS pulses were given, with a total of 42,000 pulses per treatment course. Patients noted the number of cigarettes smoked in the 7 days before treatment, during the whole stimulation treatment (21 days), and again for a 7-day period after treatment.

**Results:** Cigarette consumption was statistically significantly lower in the actively stimulated patients than in the sham rTMS group as early as the first week of stimulation. No statistically relevant correlations were found in the changes of ongoing negative or depressive schizophrenia symptoms and the number of cigarettes smoked.

**Conclusion:** High-frequency rTMS over the left DLPFC has the ability to decrease the number of cigarettes smoked in schizophrenia patients.

© 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.

### 1. Introduction

The prevalence of cigarette smoking in schizophrenia patients is estimated between 45% and 88%, exceeding almost four times that of the normal healthy population (Wing et al., 2012a,b). The explanation

may be seen in neurotransmitter alterations (nicotinic, dopaminergic, and perhaps even glutamatergic) of the brain systems in schizophrenia and social risk factors. Smoking may be also a form of self-medication to reduce the intensity of extrapyramidal adverse symptoms induced by antipsychotic medication, such as neuroleptic dysphoria, to alleviate negative symptoms of schizophrenia, or to improve some parameters of cognitive impairment, such as attention or short-term memory (Levander et al., 2007; Olincy et al., 1997; Wing et al., 2012a,b). Furthermore, schizophrenia patients extract a higher amount of nicotine per cigarette, have higher blood nicotine metabolite levels, and become more easily addicted to nicotine (Olincy et al., 1997). A plausible explanation may be found in the genetic abnormalities of nicotine receptor structures in schizophrenia (Wing et al., 2012a,b). Smoking in schizophrenia could also be due to a shared genetic vulnerability

**Abbreviations:** ANOVA, analysis of variance; CDSS, Calgary Depression Scale for schizophrenia; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; EEG, electroencephalography; EMG, electromyography; ICD-10, International Classification of Diseases, revision 10; MADRS, Montgomery and Asberg Depression Scale; MINI, Mini-International Neuropsychiatric Interview; MT, motor threshold; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation.

\* Corresponding author at: Department of Psychiatry, University Hospital Brno, Jihlavská 20, 602 00 Brno, Czech Republic. Tel.: +420 532232055; fax: +420 532233706.

E-mail address: [radovan.prikryl@post.cz](mailto:radovan.prikryl@post.cz) (R. Prikryl).

0278-5846/\$ – see front matter © 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.10.019>



between nicotine dependence and schizophrenia (Chambers et al., 2001). Therefore, there is a lower rate of successful smoking cessation in schizophrenia patients than in the non-psychiatric population. While up to 42% of the healthy population succeeds in smoking cessation, in schizophrenia patients from 10.0% to 27.2% only are successful quitters (Lo et al., 2011; Wing et al., 2012a,b).

Current options for the treatment of nicotine addiction rely on the combination of several modalities. These include nicotine replacement therapy (nicotine patches or gums), varenicline (a nicotinic receptor partial agonist), bupropion (an antidepressant), and psychotherapeutic approaches. However, the treatment options for nicotine addiction can hardly be considered optimal. Schizophrenia patients have even fewer treatment options for quitting smoking due to the possible exacerbation of psychotic symptoms when non-nicotine pharmacotherapy is applied. Surprisingly some recent studies have showed that varenicline is not only effective for smoking cessation in schizophrenia and does not produce exacerbations in psychotic symptoms (Williams et al., 2012), but that psychotic, depressive, and nicotine withdrawal symptoms can be improved during varenicline treatment (Pachas et al., 2012). Despite this promising fact new innovative approaches are needed for treatment of nicotine addiction. Neuromodulation techniques may be the most promising potential treatment options, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) or transcranial direct current stimulation (tDCS) in particular (Fitzgerald and Daskalakis, 2008; Wing et al., 2013).

However application of rTMS in the treatment of nicotine addiction still represents an innovative research experience in comparison to its use in the treatment of depression, auditory hallucinations, or negative symptoms of schizophrenia. High-frequency rTMS applied over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) reduced both nicotine craving and consumption in nicotine-dependent people (Amiaz et al., 2009; Brody and Cook, 2011; Eichhammer et al., 2003; Johann et al., 2003; Li et al., 2013). It has been postulated that rTMS delivered to the DLPFC affects craving/addiction through its influence on decision making (Fecteau et al., 2010) and inhibitory control (Feil and Zangen, 2010) because risky decision making and difficulty with inhibitory control are traits common to people who suffer from addiction. In addition, a possible mechanism for the effects in addiction of rTMS on frontal brain regions is that this method enhances dopamine release in mesocorticolimbic brain circuitry (Feil and Zangen, 2010), which could alleviate substance use and withdrawal, thereby diminishing the need to take additional substances. Furthermore, given the ability of brain stimulation to modulate cortical excitability, it has been hypothesized that these stimulations result in neuroadaptations and changes in synaptic plasticity in the brain reward system (Fecteau et al., 2010), which could be relevant for the treatment of addiction (Brody and Cook, 2011). To date one published study also found a positive effect of rTMS on the tobacco craving reduction in schizophrenia (Wing et al., 2012a,b).

Lack of experience of rTMS application in the treatment of nicotine addiction in schizophrenia led us to design and perform the current study. The main aim was to evaluate the ability of high-frequency (10 Hz) rTMS applied over the left DLPFC to reduce the number of cigarettes smoked in schizophrenia patients. A secondary aim was focused on the possible relationship between the reduction of cigarette consumption and the change of negative or depressive symptoms of schizophrenia.

## 2. Methods and materials

### 2.1. Participants

The evaluated group included male patients who were admitted for schizophrenia to the Department of Psychiatry of the Faculty of Medicine of Masaryk University and the University Hospital in Brno, Czech Republic. Only those patients who fulfilled the criteria for schizophrenia (F20) according to the International Classification of

Diseases, revision 10 (ICD-10) and who were stabilized for at least 6 weeks on the same antipsychotics, and without other psychiatric comorbidities, such as mood, anxiety, or personality disorders, were included in the study. Diagnosis was ascertained by two independent experienced psychiatrists from the medical chart review and with the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al., 1998). Only mild intensity of positive symptoms of schizophrenia were allowed: a score of 22 or less on the sum of the 8 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1987) positive symptom factor items (P1–P7 and G9 items) and no more than 2 of the items of P1 (delusions), P3 (hallucinatory behavior), P6 (suspiciousness) and G9 (unusual thought content) had a score of 4 or higher. The age of the enrolled patients ranged from 18 to 60 years and all of them smoked at least 10 cigarettes a day for the last 2 years. Patients who had cardiovascular, cerebrovascular, endocrinal, systemic autoimmune, or neurological disease (including epilepsy or abnormal EEG record), or who abused a psychoactive drug, including alcohol, who had an acute risk of suicide at screening, or had such a condition in the past were not included in the study. Absence of psychoactive drug abuse was verified by a toxicology examination of urine for cannabis, amphetamines, and opioids. Only those patients who signed an informed consent form and who had no contraindication for rTMS were admitted to the study. The study was approved by the local ethics committee and complies with the requirements of the Declaration of Helsinki.

### 2.2. Study design

This study was a double-blind, randomized placebo-controlled study. All patients were assigned to the active or sham (placebo) rTMS groups by software randomly determining the type of stimulation treatment (active to placebo ratio was 1:1). Both forms of rTMS treatment were performed during three consecutive weeks to total number of 15 completed procedures. The patients remained on their prescribed antipsychotic medication during the stimulation therapy. The severity of negative and depressive symptoms before and after the stimulation treatment was evaluated using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Montgomery and Asberg Depression Scale (MADRS) and the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) (Addington et al., 1994; Kay et al., 1987; Montgomery and Asberg, 1979). Patients filled out forms prepared in advance to record the number of cigarettes smoked during the 7 days before the treatment started, throughout the stimulation treatment (i.e. 21 days), and again for 7 days after the treatment as a follow-up observation, especially from the 14th to 21st day after the end of the stimulation treatment. They were instructed not to restrict themselves and to smoke as they were inclined in terms of their habits and urges. The patients and raters were blind to condition of stimulation treatment. The rTMS treatments were administered by experienced staff who were aware of the patients' stimulation conditions. The evaluations of the number of cigarettes smoked, clinical status, and rTMS treatment type (i.e. active versus placebo) were carried out in a double-blind design.

### 2.3. Active and sham rTMS treatments

The rTMS procedure commenced with the determination of the individual patient's resting motor threshold (MT) and the localization of the stimulation site. The MT was registered using electromyography (EMG) attached to the abductor pollicis brevis lat. dx muscle. The resting MT was defined as the lowest stimulation activity that caused at least 5 motor potentials with an amplitude of at least 50 mV in 10 subsequent single impulses. The proper stimulation was performed with a figure-eight stimulation coil over the left DLPFC (tangential to the midline) at a point 5 cm anterior to the scalp position at which the resting MT had been determined. The same type of stimulation coil was used for resting MT detection and stimulation treatment. The rTMS was administered at the stimulation parameters: location (left DLPFC),

intensity of magnetic stimulation in % of MT (110% of MT), stimulation frequency (10 Hz), number of trains (20), single train duration (10 s), inter-train interval (30 s), and total number of stimulation sessions (21). Thus, in each stimulation session, 2000 TMS pulses were given, with a total of 42,000 pulses per treatment course. Sham rTMS was similarly administered using a purpose-built sham coil that was identical in appearance to the real coil and made the same noise but did not deliver a substantial stimulus (Magstim Co. Ltd., UK). The clinical status and technical data of the application, including the temperature of the stimulation coil, were observed throughout the whole application. The Magstim Super Rapid stimulation device was used for the rTMS treatments, and EMG Medelec Synergy was used to evaluate the MT.

#### 2.4. Statistical analysis

Statistical software from StatSoft, Inc. (2011), the STATISTICA (data analysis software system) version 10, was used for data analysis. Owing to the normal distribution of scores (the Shapiro–Wilk *W* test was used to test for normality), the data were described and processed using parametric statistics. To compare the overall effect of treatment over time for the 2 groups, repeated measures analysis of variance (ANOVA) were performed on the number of cigarettes smoked with group (active versus sham) as the between subject factor and time as the within-subject factor, significance level set at  $p < 0.05$ . An independent *t*-test was used to compare the demographics, the number of nicotine cigarettes consumed, and the clinical characteristics of the two groups, and a paired *t*-test was used to evaluate ongoing changes in the scales and number of nicotine cigarettes smoked. The potential relationship between the ongoing changes in the consumption of cigarettes and negative and depressive symptoms was assessed using the Pearson correlation.

### 3. Results

#### 3.1. Characteristics of the evaluated group

A total of 102 patients were assessed for eligibility. The group selected for evaluation included 40 right-handed male patients. The excluded patients ( $N = 62$ ) did not meet inclusion criteria ( $N = 45$ ) or refused to participate ( $N = 17$ ). Of the 40 selected patients, 3 patients dropped out before beginning the rTMS series because they refused to participate and 2 patients (one patient from each group) were excluded after randomization during rTMS treatments: 1 for headache (active rTMS) and 1 for failure to cooperate (sham rTMS). With the exception of 1 case of headache (completely recovered with common analgesics), no adverse events were observed during either form of stimulation. For an overview of the clinical trial, see Fig. 1. There was no difference in number of cigarettes smoked per day between the active and sham groups at baseline. The groups also did not differ in terms of demographic or clinical characteristics; see Table 1. The antipsychotic and mood-stabilizing drug profile for the active and the placebo stimulation groups (18/17), respectively, were as follows: amisulpride 1/1, aripiprazole 1/2, clozapine 1/1, clozapine + lamotrigine 1/0, haloperidol 1/0, olanzapine 4/3, olanzapine + amisulpride 1/1, olanzapine + risperidone 1/1, quetiapine 1/3, risperidone 3/2, risperidone + aripiprazole 1/0, ziprasidone 0/2 and zotepine 2/1. No difference in medication of benzodiazepines was found.

#### 3.2. Nicotine cigarette consumption: a comparison between active and sham rTMS groups

The decrease of cigarette usage was statistically significant with significant interaction between treatment type and cigarette usage

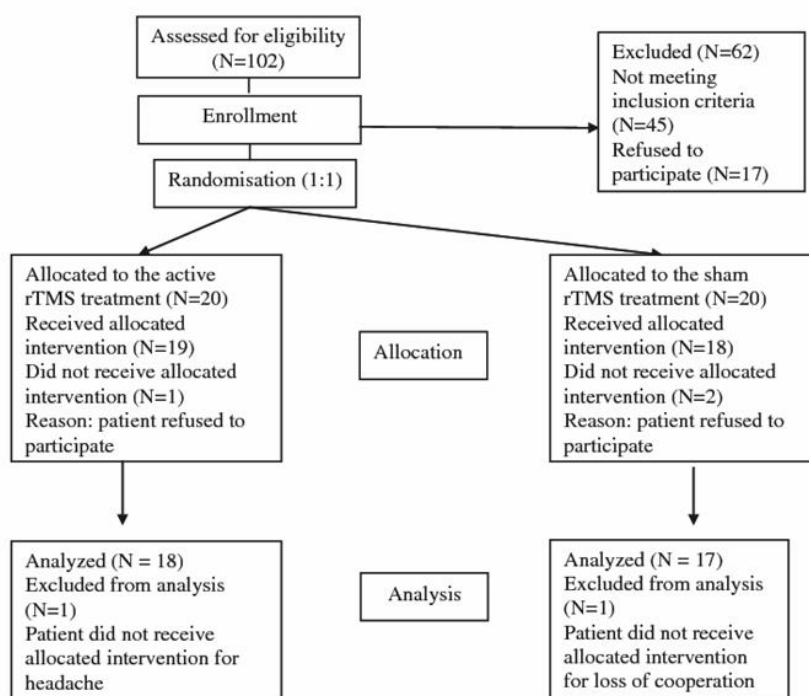


Fig. 1. Flowchart.

**Table 1**  
Comparison of demographic and clinical data of the groups treated with active and sham rTMS.

	Active rTMS group	Sham rTMS group	Statistical analysis
N	18	17	
<i>Demographic data</i>			
Age (years, mean, std. dev.)	30.40 ± 6.56	34.58 ± 10.66	N.S.*
Education (years, mean, std. dev.)	12.00 ± 1.59	12.17 ± 1.80	N.S.*
Duration of schizophrenia (years, mean, std. dev.)	3.81 ± 3.35	4.13 ± 5.71	N.S.*
<i>Diagnoses (ICD-10)</i>			
Disorganized schizophrenia	1	2	N.S.**
Simplex schizophrenia	3	2	N.S.**
<i>Concomitant medication</i>			
First generation antipsychotics (yes/no)	1/17	0/17	N.S.**
Second generation antipsychotics (yes/no)	17/1	17/0	N.S.**
Anticholinergics (yes/no)	0/18	0/17	N.S.**
Mood stabilizers (yes/no)	1/17	0/17	N.S.**
Combinations (yes/no)	3/15	1/16	N.S.**
Chlorpromazine equivalent dose (mean, std. dev.)	214.16 ± 177.29	264.00 ± 148.52	N.S.*
Number of nicotine cigarettes smoked per day (mean, std. dev.)	18.56 ± 6.68	19.06 ± 8.64	N.S.*
Duration of nicotine cigarette smoking in years (mean, std. dev.)	13.42 ± 1.51	15.34 ± 2.14	N.S.*
<i>Baseline psychopathology</i>			
Positive subscale PANSS score (mean, std. dev.)	8.33 ± 2.14	8.31 ± 1.89	N.S.*
Negative subscale PANSS score (mean, std. dev.)	23.61 ± 4.72	20.69 ± 4.54	N.S.*
General subscale PANSS score (mean, std. dev.)	31.72 ± 6.06	31.92 ± 5.33	N.S.*
Total PANSS score (mean, std. dev.)	63.67 ± 10.84	60.92 ± 9.96	N.S.*
MADRS total (mean, std. dev.)	12.72 ± 4.36	10.62 ± 3.53	N.S.*
CDSS total (mean, std. dev.)	1.03 ± 0.82	1.14 ± 1.56	N.S.*
<i>Post-stimulation psychopathology</i>			
Positive subscale PANSS score (mean, std. dev.)	7.61 ± 1.15	8.00 ± 2.08	N.S.* active rTMS; N.S.*** placebo rTMS; N.S.***
Negative subscale PANSS score (mean, std. dev.)	16.61 ± 5.72	18.92 ± 2.72	N.S.* active rTMS; p < 0.01*** placebo rTMS; N.S.***
General subscale PANSS score (mean, std. dev.)	24.06 ± 3.81	28.69 ± 4.63	p < 0.01* active rTMS; p < 0.01*** placebo rTMS; N.S.***
Total PANSS score (mean, std. dev.)	48.28 ± 9.55	55.61 ± 7.76	p = 0.03* active rTMS; p < 0.01*** placebo rTMS; N.S.***
MADRS total (mean, std. dev.)	4.78 ± 2.88	8.46 ± 3.50	p < 0.01* active rTMS; p < 0.01*** placebo rTMS; N.S.***
CDSS total (mean, std. dev.)	0.92 ± 0.78	1.09 ± 1.51	N.S.* active rTMS; N.S.*** placebo rTMS; N.S.***

PANSS: the Positive and Negative Syndrome Scale; MADRS: Montgomery–Asberg Depression Rating Scale; CDSS: the Calgary Depression Scale for Schizophrenia.

\* Independent t-test.

\*\* Chi-square-test; paired t-test.

\*\*\* Comparison of ongoing changes in scales (post-stimulation vs. baseline psychopathology).

in time ( $p < 0.001$  both for within subject changes in smoking and smoking  $\times$  treatment interaction); overall statistical significance of between subjects' effect of treatment was  $p = 0.067$ .

### 3.3. Nicotine cigarette consumption in active rTMS group

Patients who underwent active rTMS smoked statistically significantly fewer cigarettes as early as the second week of the stimulation. In the course of active rTMS, the total number of cigarettes smoked decreased by 12.93% of the original number; see Table 2.

### 3.4. Nicotine cigarette consumption in sham rTMS group

No statistically significant change in the number of cigarettes smoked was found in the patients who underwent sham rTMS.

Throughout sham rTMS, the total number of cigarettes smoked increased by 1.03% compared to the initial state; see Table 3.

### 3.5. Impact of changes in psychopathology on cigarette consumption during rTMS treatment

Neither the active nor sham rTMS group of schizophrenia patients showed a statistically significant correlation between the change (i.e., the initial score minus the final score divided by the initial score of a particular subscale) in schizophrenic (i.e. PANSS total score, PANSS subscales of positive, negative, and general psychopathology) or depressive symptoms (total scores in MADRS and CDSS) and the change in the number of cigarettes smoked throughout three weeks of stimulation treatment.

**Table 2**  
Total number of cigarettes smoked and their percentage change in active rTMS group.

	Total number of cigarettes smoked		Percentage change compared to the state before rTMS (day-7 to 0)		Statistical comparison* to the state before rTMS (day-7 to 0)	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	t	p
Before rTMS (day-7 to 0)	18.56	6.68	–	–	–	–
After rTMS (days 1 to 7 of active stimulation)	17.51	6.14	–4.92%	8.92	2.49	0.02
After rTMS (days 8 to 14 of active stimulation)	15.94	5.33	–12.50%	16.13	3.83	<0.01
After rTMS (days 15 to 21 of active stimulation)	14.41	5.24	–21.36%	19.37	5.11	<0.01
After rTMS (days 1 to 21 of active stimulation)	15.95	5.48	–12.93%	13.80	4.28	<0.01
Follow-up (days 14 to 21 after the end of stimulation)	14.58	5.17	–21.45%	20.24	4.80	<0.01

S.D.: standard deviation.

\* Paired t-test.



**Table 3**

Total number of cigarettes smoked and their percentage change in sham rTMS group.

	Total number of cigarettes smoked		Percentage change compared to the state before rTMS (day-7 to 0)		Statistical comparison* to the state before rTMS (day-7 to 0)	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	t	p
Before rTMS (day-7 to 0)	19.06	8.64	–	–	–	–
After rTMS (days 1 to 7 of sham stimulation)	19.77	11.10	+ 1.83%	22.37	–0.47	0.64
After rTMS (days 8 to 14 of sham stimulation)	19.83	10.65	+ 2.28%	18.96	–0.60	0.56
After rTMS (days 15 to 21 of sham stimulation)	19.25	9.64	+ 1.00%	9.52	–0.35	0.73
After rTMS (days 1 to 21 of sham stimulation)	19.61	10.35	+ 1.03%	16.31	–0.51	0.62
Follow-up (days 14 to 21 after the end of stimulation)	19.35	9.58	+ 0.17%	0.09	–0.56	0.59

S.D.: standard deviation.

\* Paired t-test.

#### 4. Discussion

The primary aim of our study was to determine the potential of high-frequency (10 Hz) rTMS applied over the left DLPFC to reduce the consumption of cigarettes in schizophrenia patients. Our results show that active rTMS had a trend to reduce the consumption of cigarettes in schizophrenia patients compared to sham rTMS. The number of cigarettes smoked decreased by almost 13% in patients treated with active rTMS during a three-week stimulation therapy and this reduction reached a statistical significance level. In contrast, the consumption of cigarettes remained practically unchanged in patients treated with sham rTMS. Furthermore, the effect of rTMS on the reduction of the number of cigarettes smoked was already observed after the first week of stimulation. This corresponds to a recent finding that the anti-craving effect of rTMS appears after only one stimulation session (Li et al., 2013). The follow-up observation after the end of rTMS treatment proved that the positive effect of rTMS on the reduction of the number of cigarettes smoked lasts at least three weeks after the end of rTMS.

The results are similar to the conclusions of previous study which reported the positive effect of high-frequency rTMS on tobacco craving in schizophrenic patients (Wing et al., 2012a,b). Our study however measured nicotine consumption and had larger sample size (35 versus 15). The rTMS parameters were also different. While we stimulated the left DLPFC at 10 Hz frequency, Wing's study used bilateral prefrontal stimulation at 20 Hz (Wing et al., 2012a,b).

High-frequency rTMS over the left DLPFC has a repeatedly confirmed antidepressant effect (Dell'Osso et al., 2011) and also probably, with some caution regarding to the last published schizophrenia trials conclusions, especially 10 Hz frequency stimulation directed on the left DLPFC, alleviates the severity of negative symptoms of schizophrenia (Dlabac-de Lange et al., 2010; Freitas et al., 2009). While the effect of rTMS on negative schizophrenia symptoms is independent of its effect on the depressive symptoms in schizophrenia patients (Hajak et al., 2009), the anti-craving effect of rTMS has not yet been researched in this sense. Our findings suggest the rTMS efficacy in reducing the number of cigarettes smoked is independent of its effect on the change in either depressive or negative symptoms of schizophrenia. Therefore, we may conclude that the anti-craving and anti-consumption effect of high-frequency rTMS may be relatively specific and not only secondary to rTMS efficacy on schizophrenic symptoms. This corresponds well with the positive effect of rTMS on nicotine craving in healthy persons (Amiaz et al., 2009; Brody and Cook, 2011; Eichhammer et al., 2003; Johann et al., 2003; Li et al., 2013). Similarly, the concordant decrease in the number of cigarettes smoked in patients with schizophrenia stimulated at various frequencies (10 Hz and 20 Hz) may suggest other neurobiological impacts of rTMS than that in the treatment of negative symptoms of schizophrenia, in which the stimulation at 20 Hz is considered to be less effective than 10 Hz (Dlabac-de Lange et al., 2010).

Our study has two main limitations. The first it is difficult to generalize our findings to the whole population as only men were included in

the study. However, no sex differences in the effects of rTMS have been described before (Matheson et al., 2010). Then we used only self-evaluated questionnaires to record the number of cigarettes smoked, however no objective scales to measure tobacco craving nor measures of breath carbon monoxide (CO) were employed. While craving is often not assessed in clinical trials, the participants in our study were non-treatment seeking, so these scales would have been good to have in addition to the number of cigarettes that were being smoked.

In spite of the deficiencies, this is the first study trying to evaluate the anti-nicotine cigarette consumption effect of rTMS and its relation to the change in negative or depressive symptoms in schizophrenia patients. We may conclude that high-frequency rTMS applied over the left DLPFC has the potential to decrease the number of cigarettes smoked in schizophrenia patients, an effect that lasts at least three weeks after the end of rTMS treatment. The effect is independent of change in negative or depressive symptoms of schizophrenia.

#### Acknowledgments

This work was supported by the project "CEITEC – Central European Institute of Technology" (CZ.1.05/1.1.00/02.0068) from the European Regional Development Fund and by the project (Ministry of Health, Czech Republic) for conceptual development of research organization 65269705 (University Hospital Brno, Brno, Czech Republic).

#### References

- Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Specificity of the Calgary Depression Scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 1994;11:239–44.
- Amiaz R, Levy D, Vainiger D, Grunhaus I, Zangen A. Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction* 2009;104(4):653–60.
- Brody A, Cook I. Manipulation of cigarette craving with transcranial magnetic stimulation. *Biol Psychiatry* 2011;70(8):702–3.
- Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50:71–83.
- Dell'Osso B, Camuri G, Castellano F, Vecchi V, Benedetti M, Bortolussi S, et al. Meta-review of metanalytic studies with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of major depression. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2011;7:167–77.
- Dlabac-de Lange JJ, Knegeter R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010;71:411–9.
- Eichhammer P, Kharraz JM, Binder H, Pittrow D, Wodarz N, Hajak G. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *J Clin Psychiatry* 2003;64(8):951–3.
- Fecteau S, Fregni F, Boggio PS, Camprodon JA, Pascual-Leone A. Neuromodulation of decision-making in the addictive brain. *Subst Use Misuse* 2010;45:1766–86.
- Feil J, Zangen A. Brain stimulation in the study and treatment of addiction. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:559–74.
- Fitzgerald P, Daskalakis Z. A review of repetitive transcranial magnetic stimulation use in the treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2008;53(9):567–76.
- Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;108:11–24.
- Hajak G, Marienhagen J, Langguth B, Werner S, Binder H, Eichhammer P. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study. *Psychol Med* 2009;34:1157–63.

- Johann M, Wiegand R, Kharraz A, Bobbe G, Sommer G, Hajak G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in nicotine dependence. *Psychiatry Prax* 2003;30:129–31.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261–76.
- Levander S, Eberhard J, Lindstrom E. Nicotine use and its correlates in patients with psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:27–32.
- Li X, Hartwell KJ, Owens M, LeMatty T, Borckardt JJ, Halon CA, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex reduces nicotine cue craving. *Biol Psychiatry* 2013;73:714–20.
- Lo S, Heishman S, Raley H, Wright K, Wehring H, Moolchan E, et al. Tobacco craving in smokers with and without schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;127(1–3):241–5.
- Matheson SL, Green MJ, Loo C, Carr VJ. Quality assessment and comparison of evidence for electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation for schizophrenia: a systematic meta-review. *Schizophr Res* 2010;118:201–10.
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382–9.
- Olincy A, Young D, Freedman R. Increased levels of the nicotine metabolite in schizophrenic smokers compared to other smokers. *Biol Psychiatry* 1997;42(1):1–5.
- Pachas GN, Cather C, Pratt SA, Hoepfner B, Nino J, Carlini SV, et al. Varenicline for smoking cessation in schizophrenia: safety and effectiveness in a 12-week, open-label trial. *J Dual Diagnosis* 2012;8:117–25.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59:22–33.
- Williams JM, Anthenelli RM, Morris CD, Treadow J, Thompson JR, Yunis C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the safety and efficacy of varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2012;73:654–60.
- Wing VC, Wass C, Soh D, George TP. A review of neurobiological vulnerability factors and treatment implications for comorbid tobacco dependence in schizophrenia. *Addict Rev* 2012a;1248:89–106.
- Wing VC, Bacher I, Wu B, Daskalakis Z, George T. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation reduces tobacco craving in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012b;139(1–3):264–6.
- Wing VC, Barr MS, Wass CE, Lipsman N, Lozano AM, Daskalakis ZJ, et al. Brain stimulation methods to treat tobacco addiction. *Brain Stimul* 2013;6(3):221–30.

Souhrnem lze říci, že rTMS u schizofrenie může být účinná v léčbě negativních příznaků schizofrenie. Kognitivní funkce u schizofrenie léčba pomocí rTMS rozhodně nezhoršuje, ale potenciál rTMS v ovlivnění kognitivní deficity u schizofrenie se při současné metodice zatím jeví jako nedostatečný. Další zajímavou možností použití rTMS může být redukce kouření u nemocných schizofrenií se všemi dalšími zdravotními důsledky.

## 8 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) a depresivní porucha

### 8.1 Léčba depresivní poruchy pomocí rTMS

Depresivní porucha se řadí mezi závažná a invalidizující neuropsychiatrická onemocnění, přičemž nemalá část nemocných, kteří jí trpí, netoleruje antidepresivní medikaci, nebo zůstávají farmakorezistentní. Tento fakt otevírá prostor pro použití rTMS v léčbě depresivní poruchy.

O transkraniální magnetické stimulaci (TMS) jako vhodné terapeutické metodě u léčby depresivní poruchy se začalo uvažovat poté, co byl zjištěn vliv TMS na náladu<sup>115</sup>. Nejprve se zkoušela stimulace vertexu, ale po nejednoznačných výsledcích a úspěšné stimulaci levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC) se většina studií zaměřovala na tuto oblast mozku<sup>72</sup>. Také se v prováděných výzkumech úspěšně zkoušela aplikace rTMS stejné oblasti, ale na opačné hemisféře, totiž pravého DLPFC<sup>116,117</sup>.

Teoretické zdůvodnění pro použití rTMS v léčbě depresivní poruchy lze dle Ustohala hledat ve studiích na animálních modelech i v klinických studiích. V animálních studiích bylo zjištěno, že při rTMS dochází k ovlivnění dopaminergní, serotonergní a noradrenergní transmise, popsán byl i neuroprotektivní účinek rTMS. V klinických studiích bylo zjištěno, že rTMS působí normalizaci prefrontální hypoaktivity, vysokofrekvenční stimulace zvyšuje a nízkofrekvenční stimulace snižuje kortikální aktivitu, navíc skrze spojení z prefrontálního kortexu i vzdálenější limbické a paralimbické struktury<sup>118</sup>.

Dosud bylo publikováno několik desítek studií zabývajících se účinností rTMS v léčbě depresivní poruchy. O účinnosti rTMS v léčbě deprese mohou nejlepší svědectví podat metaanalýzy, ve kterých jsou statisticky zpracovány výsledky z jednotlivých studií. Dell Osso ve svém „metapřehledu“ shrnuje výsledky dřívějších metaanalýz. Dle jeho výsledků první metaanalýzy ukázaly většinou větší efekt vysokofrekvenční rTMS levého DLPFC oproti placebové stimulaci, klinický efekt byl však diskutabilní. Novější metaanalýzy přinesly přesvědčivější výsledky, což je dáno větší statistickou silou recentnějších studií a metaanalýz a také prodloužením doby léčby (respektive počtu jednotlivých sezení). Ukazuje se, že účinnost rTMS u depresivní poruchy je na stejné úrovni jako antidepresiva, a dále ji lze využít jako augmentaci při léčbě hlavně farmakorezistentních depresivních poruch<sup>119</sup>.



Cílem výzkumné práce našeho týmu na Psychiatrické klinice LF MU a FN Brno bylo ověřit účinnost vysokofrekvenční repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) aplikované nad levým DLPFC ve srovnání se standardní léčbou antidepresivy III. a IV. generace u pacientů s depresivní poruchou. Podařilo se nám prokázat, že vysokofrekvenční rTMS je účinná v akutní léčbě lehké a středně těžké deprese a tato účinnost není nižší než účinnost běžně používaných antidepresiv. Neznamená to, že by rTMS nahradila ve větší míře léčbu antidepresivy, vzhledem ke své menší dostupnosti, ale může představovat vhodnou alternativu léčby u nemocných, kteří jsou farmakorezistentní, nebo z nějakého důvodu nemohou nebo nechtějí antidepresiva užívat.

Ustohal L, **Přikrylová Kučerová H**, Přikryl R, et al. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě depresivní poruchy – randomizovaná, jednoduše slepá, antidepresivy kontrolovaná studie. *Cesk Neurol Neurochir.* 2014; 77 (5): 602-607. IF=0,209

Autorský podíl: 25 %

# Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě depresivní poruchy – randomizovaná, jednoduše slepá, antidepressants-kontrolovaná studie

## Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Depressive Disorder – a Randomized, Single-blind, Antidepressants-controlled Study

### Souhrn

**Cíl:** Cílem naší randomizované, jednoduše slepé studie bylo ověřit účinnost vysokofrekvenční repetitivní transkraniální magnetické stimulace nad oblastí levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu ve srovnání s antidepressivy III. nebo IV. generace u pacientů s depresivní poruchou. **Soubor a metodika:** Do studie bylo zařazeno 40 pacientů s diagnózou depresivní epizody nebo rekurentní depresivní poruchy, kteří byli náhodně rozděleni do dvou stejně velkých skupin. Jedna skupina byla po týdenní wash-out periodě léčena stimulací, druhá antidepressivy. Psychopatologie byla hodnocena za pomoci Hamiltonovy škály deprese (HAMD) a Montgomeryho a Åsbergové škály pro posouzení deprese (MADRS) před léčbou a po jejím skončení. Stimulace byla aplikována nad zmíněnou oblastí o frekvenci 15 hertzů, intenzitě 110% klidového motorického prahu, počet pulzů během sezení byl 1 500 a počet sezení 15. V kontrolní skupině byla podávána antidepressiva. **Výsledky:** Ve skupině léčené stimulací došlo k signifikantnímu poklesu ( $p = 0,001$ ) skóru v obou škálách (HAMD: z  $21,15 \pm 3,63$  na  $9,05 \pm 3,76$  bodu; MADRS: z  $28,95 \pm 4,25$  na  $13,00 \pm 4,89$  bodů). Ve skupině léčené antidepressivy nastal rovněž signifikantní pokles ( $p = 0,001$ ) skóru v obou škálách (HAMD: z  $21,05 \pm 2,79$  na  $9,55 \pm 3,24$ ; MADRS: z  $29,70 \pm 3,92$  na  $13,55 \pm 3,93$ ). Rozdíly mezi skupinami statisticky významné nebyly. Ve skupině léčené stimulací bylo 14 respondérů, ve skupině léčené antidepressivy bylo 13 respondérů. **Závěry:** Podařilo se prokázat, že vysokofrekvenční repetitivní transkraniální magnetická stimulace byla účinná v léčbě depresivní poruchy a tato účinnost nebyla nižší než u běžně užívaných antidepressiv.

Tato práce vznikla díky projektu „CEITEC – Středoevropského technologického institutu“ (CZ.1.05/1.1.00/02.0068) z Evropského regionálního rozvojového fondu, výzkumnému projektu MŠMT ČR (číslo projektu 0021622404) a projektu (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study. Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů. The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

L. Ustohal, H. Přikrylová  
Kučerová, R. Přikryl,  
I. Stehnová, V. Hublová,  
M. Mayerová, S. Venclíková,  
E. Češková, T. Kašpárek

Psychiatrická klinika LF MU  
a FN Brno  
CEITEC – Středoevropský technologický institut MU, Brno

✉  
MUDr. Bc. Libor Ustohal, Ph.D.  
Psychiatrická klinika  
LF MU a FN Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: lustohal@fnbrno.cz

Přijato k recenzi: 3. 1. 2014  
Přijato do tisku: 12. 3. 2014

### Klíčová slova

repetitivní transkraniální magnetická stimulace – depresivní porucha – léčba – psychopatologie

### Key words

repetitive transcranial magnetic stimulation – depressive disorder – treatment – psychopathology

**Abstract**

**Aim:** The aim of our randomized, single-blind study was to assess the efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in comparison with common antidepressants of the third or fourth generation in patients with depressive disorder. **Methods:** Forty patients diagnosed with a depressive episode or recurrent depressive disorder were included in the study. They were randomised into two groups. One group was treated after one-week wash-out period with stimulation, the other with antidepressants. Every patient was rated before and after the treatment using Hamilton depression rating scale (HAMD) and Montgomery Åsberg depression rating scale (MADRS). The stimulation was administered over the left dorsolateral prefrontal cortex, the stimulation frequency was 15 Hz, the intensity was 110% of resting motor threshold, the whole number of pulses during one session was 1,500 and the number of sessions was 15. Patients in a control group were treated with antidepressants. **Results:** In the stimulation group, the psychopathology score decreased statistically significantly ( $p = 0.001$ ) on both scales (HAMD: from  $21.15 \pm 3.63$  to  $9.05 \pm 3.76$ ; MADRS: from  $28.95 \pm 4.25$  to  $13.00 \pm 4.89$ ). The psychopathology score in the control group of patients treated with antidepressants also decreased statistically significantly ( $p = 0.001$ ) on both scales (HAMD: from  $21.05 \pm 2.79$  to  $9.55 \pm 3.24$ ; MADRS from  $29.70 \pm 3.92$  to  $13.55 \pm 3.93$ ). The difference between both groups was not statistically significant. There were 14 responders in the stimulation group and 13 responders in the control group. **Conclusion:** Our study confirmed that repetitive transcranial magnetic stimulation was effective in the treatment of depressive disorder and this effect was not inferior to the effect of common antidepressants.

**Úvod**

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) je neurostimulační metoda založená na principu elektromagnetické indukce. Zkoušena byla a stále je pro terapii řady neuropsychiatrických poruch, nejvíce zkušeností s ní však máme v léčbě depresivní poruchy. Depresivní porucha se řadí mezi závažná a zneschopňující onemocnění, přičemž nezanedbatelná část pacientů, kteří jí trpí, zůstává farmakorezistentní nebo pro nežádoucí účinky netoleruje antidepressivní medikaci. To otevírá prostor nefarmakologickým léčebným postupům včetně zmiňované rTMS. V léčbě depresivní poruchy se nejčastěji užívá vysokofrekvenční rTMS cílená na oblast levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC), méně se využívá nízkofrekvenční rTMS zaměřená na pravý DLPFC a v několika studiích byla ověřována i bilaterální stimulace obou DLPFC.

Teoretické zdůvodnění pro použití rTMS v léčbě depresivní poruchy lze hledat ve studiích na animálních modelech i v klinických studiích. V animálních studiích bylo zjištěno, že rTMS vede k podobným změnám jako elektrokonvulzivní terapie, to znamená, že dochází k ovlivnění dopaminergní, serotoninergní a noradrenergní neurotransmise, popsán byl i neuroprotektivní účinek rTMS [1–4]. V klinických studiích bylo zjištěno, že rTMS působí normalizaci prefrontální hypoaktivity, vysokofrekvenční stimulace zvyšuje a nízkofrekvenční stimulace snižuje kortikální aktivitu, navíc skrze spojení z prefrontálního kortexu jsou ovlivněny i vzdálenější limbické a paralimbické oblasti [1,5,6].

Více o mechanismu účinku a jednotlivých studiích lze nalézt v přehledovém článku z roku 2010 [7].

Výsledky řady studií ověřujících účinnost a také bezpečnost rTMS zpracovalo do roku 2010 nejméně 15 metaanalýz, jejichž výsledky shrnul ve svém „metapřehledu“ z roku 2011 Dell’Osso et al [8]. Dle jejich závěrů první metaanalýzy ukázaly pouze spornou účinnost rTMS – většinou prokázaly větší efekt vysokofrekvenční rTMS levého DLPFC oproti shamové stimulaci, klinický efekt však byl diskutabilní. Novější metaanalýzy přinesly přesvědčivější výsledky, což bylo dáno větší statistickou silou recentnějších studií a metaanalýz a také prodloužením doby léčby (resp. počtu jednotlivých sezení – sessions).

Metaanalýzy zpravidla shrnují data z klinických studií srovnávajících účinnou (aktivní) stimulaci oproti stimulaci shamové. Mnohem méně údajů je však z běžné klinické praxe nebo alespoň podmínek, které by se jí blížily, a takřka chybí přímé srovnání s antidepressivou (AD), která jsou v léčbě depresivní poruchy používána nejčastěji.

Cílem naší studie bylo posoudit účinnost vysokofrekvenční rTMS aplikované na oblast levého DLPFC v léčbě depresivní poruchy a dále srovnat její účinnost s běžně užívanými antidepressivy III. nebo IV. generace. Naší hypotézou číslo 1 bylo, že po rTMS dojde k signifikantnímu snížení závažnosti depresivní poruchy. Hypotézou číslo 2 bylo, že toto snížení závažnosti depresivní poruchy po rTMS nebude nižší než v kontrolním souboru pacientů léčených běžně užívanými antidepressivy.

**Soubor a metodika****Uspořádání studie a kritéria zařazení pacientů do souboru**

Studie byla koncipována jako randomizovaná, jednoduše slepá, aktivní léčbou kontrolovaná klinická studie zkoumající efekt rTMS ve srovnání s antidepressivou během tří týdnů.

Do studie byli zařazováni pacienti – muži, hospitalizovaní na Psychiatrické klinice Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno (PK LF MU a FN Brno) s diagnózou depresivní epizody nebo rekurentní depresivní poruchy (F32 nebo F33 dle 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí, kritérií pro výzkum). Diagnóza byla ověřena dvěma zkušenými psychiatry.

Vylučovacími kritérii zařazení do studie byly psychotické příznaky, zvýšené riziko suicidia (skóre 3 a vyšší v položce Sklony k sebevraždě Hamiltonovy škály deprese – HAMD), jakákoli komorbidní psychická porucha a také závislost na psychoaktivních látkách vyjma tabáku. Vyloučeno bylo i zařazení pacientů, kteří trpí nebo v minulosti trpěli nějakým neurologickým onemocněním (především epilepsií, vyloučení byli i pacienti, kteří měli v minulosti abnormní EEG záznam), dále kardiovaskulárním, cerebrovaskulárním, endokrinním nebo systémovým autoimunitním onemocněním. Do studie rovněž nebyli zařazeni pacienti léčení fluoxetinem nebo depotním antipsychotikem. K vylučovacím kritériím náležela také kontraindikace provádění rTMS (EEG vyšetření se provádělo pouze u pacientů ve zkoumaném souboru, tj. těch, u nichž měla být apliko-



## REPETITIVNÍ TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÁ STIMULACE V LÉČBĚ DEPRESIVNÍ PORUCHY

vána rTMS). Vstupní skóre závažnosti psychopatie v hodnotících škálách nebylo vstupním nebo naopak vylučujícím kritériem zařazení do studie, stejně tak jako rezistence na předchozí léčbu.

Soubor pacientů byl náhodně rozdělen do dvou stejně velkých skupin za použití generátoru náhodných čísel: na zkoumaný soubor (n = 20) a kontrolní soubor (n = 20). Od pacientů zařazených do zkoumaného souboru bylo nutné nejprve získat informovaný souhlas. Studie byla schválena příslušnou etickou komisí.

### Léčba rTMS

Po zařazení do studie byla pacientům postupně vysazena veškerá medikace psychofarmaky (pokud nějakou užívali). Délku očistovací (wash-out) periody, během níž byli pacienti zcela bez antidepresivní medikace, jsme stanovili na sedm dnů.

Všem pacientům zařazeným do zkoumaného souboru byl nejprve určen motorický práh. Ten byl stanoven pomocí elektromyografu (EMG) na musculus abductor pollicis brevis lat. dx. Motorický práh, konkrétně klidový motorický práh (Resting Motor Threshold, RMT) je definován jako nejnižší stimulační aktivita, která při stimulaci motorického kortexu vyvolá působením deseti po sobě jdoucích jednotlivých pulzů nejméně pět motorických evokovaných potenciálů o velikosti amplitudy alespoň 50  $\mu$ V [9]. Po stanovení motorického prahu bylo určeno místo stimulace jako místo 5 cm rostrálně od bodu, jehož stimulací byl získán RMT.

Během vlastní rTMS byla pacientovi sedícím v křesle k hlavě přiložena stimulační cívka. Ke stimulaci jsme použili přístroj Magstim Super Rapid od firmy The Magstim Company Ltd. vybavený osmičkovou cívkou chlazenou vzduchem. Stimulovali jsme oblast levého DLPFC, konkrétní určení místa stimulace bylo popsáno výše. Frekvenci stimulace jsme stanovili na 15 Hz a její intenzitu na 110% RMT, počet stimulačních sezení na 15 v průběhu 15 po sobě jdoucích pracovních dnů (tedy během tří týdnů). Během jednoho sezení bylo každému pacientovi aplikováno celkem 1 500 stimulů rozdělených do 10 sérií (train) o délce 10 s oddělených devíti 30sekundovými intervaly (intertrain). U pacientů ve zkoumaném souboru nebyla povolena žádná souběžná medikace psychofarmaky výjma promethazinu do maximální denní dávky

Tab. 1. Demografické a klinické charakteristiky souboru.

Charakteristika	rTMS	AD	p
věk pacientů (v letech)	36,15 $\pm$ 6,78	36,3 $\pm$ 6,69	0,95
délka depresivní poruchy (v měsících)	17,75 $\pm$ 17,2	16,83 $\pm$ 16,31	0,87
délka současné epizody (v měsících)	3,70 $\pm$ 2,65	4,28 $\pm$ 3,85	0,59
počet předcházejících terapeutických pokusů	0,90 $\pm$ 0,83	0,80 $\pm$ 0,81	0,71

AD – soubor léčený antidepresiv, rTMS – soubor léčený repetitivní transkraniální magnetickou stimulací.

100 mg, hlavní indikací pro tuto medikaci byla anxieta nebo insomnie.

### Léčba antidepresiv

Rovněž pacientům v kontrolním souboru byla po zařazení do studie postupně vysazena veškerá antidepresivní medikace (pokud nějakou užívali). Délku očistovací (wash-out) periody, během níž byli pacienti zcela bez antidepresivní medikace, jsme shodně stanovili na sedm dnů.

Pacienti v kontrolním souboru byli léčeni pomocí antidepresiv III. nebo IV. generace. Výběr konkrétního léku byl ponechán na výzkumníkovi a byl stanoven podle farmakologické anamnézy konkrétního pacienta a podle převažujících příznaků. Konkrétně 16 pacientů bylo léčeno pomocí selektivního inhibitoru zpětného vychytávání serotoninu (SSRI; a to citalopramem, escitalopramem nebo sertralinem), jeden mirtazapinem a tři kombinací venlafaxinu a mirtazapinu. Antidepresiva byla vždy podávána v terapeutické dávce po celou dobu studie a v jejich podávání se pokračovalo i po jejím skončení. Bylo povoleno i podávání konkomitantní medikace ke snížení anxiety a úpravě insomnie podobně jako ve zkoumaném souboru.

### Hodnocení psychopatie a statistické zpracování výsledků

Závažnost psychopatie byla ve zkoumaném i kontrolním souboru stanovena na konci sedmidenní wash-out periody těsně před zahájením léčby rTMS, resp. antidepresiv a dále po třech týdnech léčby pomocí Hamiltonovy škály deprese (HAMD) v její 21 položkové verzi a Montgomeryho a Åsbergové škálou pro posouzení deprese (MADRS) [10, 11].

Hodnoceno bylo celkové skóre v obou škálách, dále bylo sledováno dosažení odpovědi na léčbu (response), která byla de-

finována jako alespoň 50% pokles skóre v obou škálách, a také dosažení remise, jež byla definována jako celkové skóre ve škále HAMD  $\leq$  7 a MADRS  $\leq$  10 [12]. Hodnocení závažnosti psychopatie pomocí obou škál prováděl psychiatr zaslepený ke způsobu léčby.

Ke zpracování dat byl použit program SPSS 11.5 for Windows, Statistica 7 a Microsoft Excel. Data byla charakterizována deskriptivní statistikou a vzhledem k jejich povaze zpracována neparametrickou statistikou. Konkrétně jsme použili Mann-Whitney U test a Wilcoxon Sign Rank test (kritérium statistické významnosti  $p < 0,01$ ). Ke zhodnocení efektu léčby bylo spočítáno  $\Delta$ HAMD a  $\Delta$ MADRS. Kalkulován byl i počet respondérů a remitérů.

### Výsledky

#### Charakteristika souboru

Do studie bylo zařazeno celkem 40 pacientů – mužů, kteří byli hospitalizováni na PK LF MU a FN Brno. U 22 pacientů byla diagnostikována depresivní epizoda (F32), u všech se konkrétně jednalo o lehkou nebo středně těžkou depresivní epizodu (F32.0 nebo F32.1). U zbývajících 18 pacientů byla diagnostikována rekurentní depresivní porucha (F33), konkrétně se u všech jednalo o lehkou nebo středně těžkou depresivní epizodu rekurentní depresivní poruchy (F33.0 nebo F33.1).

Ve sledovaných demografických a klinických ukazatelích (věk pacientů, délka současné epizody, délka depresivní poruchy a počet terapeutických intervencí v průběhu současné epizody před zařazením do studie) nebyl mezi souborem léčeným rTMS a kontrolním souborem léčeným antidepresiv signifikantní rozdíl (tab. 1).

Celkové skóre ve škále HAMD v celém souboru (n = 40) bylo před léčbou 21,10  $\pm$  3,20, celkové skóre ve škále

Tab. 2. Změna psychopatologie ve zkoumaném a kontrolním souboru.

Škála	Průměrné skóre před léčbou rTMS	Průměrné skóre po léčbě rTMS	Z skóre	p	Průměrné skóre před léčbou AD	Průměrné skóre po léčbě AD	Z skóre	p
HAMD	21,15 ± 3,63	9,05 ± 3,76	3,92	0,001	21,05 ± 2,79	9,55 ± 3,24	3,92	0,001
MADRS	28,95 ± 4,25	13,00 ± 4,89	3,42	0,001	29,70 ± 3,92	13,55 ± 3,93	3,92	0,001

AD – antidepressiva, HAMD – Hamiltonova škála deprese v 21 položkové verzi, MADRS – Montgomeryho a Åsbergové škála pro posouzení deprese, rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace.

Tab. 3. Srovnání rozdílů v ovlivnění závažnosti psychopatologie v obou souborech.

Škála	$\Delta_{rTMS}$	$\Delta_{AD}$	Z skóre	p
HAMD	57,21%	54,63%	0,41	0,67
MADRS	55,09%	54,38%	0,42	0,68

HAMD – Hamiltonova škála deprese v 21 položkové verzi, MADRS – Montgomeryho a Åsbergové škála pro posouzení deprese, NS – statisticky nesignifikantní, rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace,  $\Delta_{AD}$  – procentuální pokles psychopatologie v kontrolním souboru léčeném antidepressivy,  $\Delta_{rTMS}$  – procentuální pokles psychopatologie ve zkoumaném souboru léčeném pomocí rTMS.

MADRS v celém souboru (n = 40) bylo před léčbou 29,33 ± 4,05.

Celkové skóre ve škále HAMD v souboru léčeném rTMS (n = 20) bylo před léčbou 21,15 ± 3,63, celkové skóre ve škále HAMD v kontrolním souboru léčeném antidepressivy (n = 20) bylo před léčbou 21,05 ± 2,79.

Celkové skóre ve škále MADRS v souboru léčeném rTMS (n = 20) bylo před léčbou 28,95 ± 4,25, celkové skóre ve škále MADRS v kontrolním souboru léčeném antidepressivy (n = 20) bylo před léčbou 29,70 ± 3,92.

Co se týče závažnosti depresivní poruchy, nebyl mezi zkoumaným a kontrolním souborem před zahájením léčby žádný signifikantní rozdíl.

Všichni pacienti z obou souborů dokončili léčbu, u žádného nemocného se nevykly významnější nežádoucí účinky.

#### Účinnost rTMS versus účinnost antidepressiv v léčbě depresivní poruchy

Po léčbě se ve zkoumaném souboru změnila psychopatologie takto:

- celkové skóre ve škále HAMD kleslo statisticky signifikantně (p = 0,001), celkem o 57,21 %,
- celkové skóre ve škále MADRS kleslo rovněž statisticky signifikantně (p = 0,001), celkem o 55,09 %.

Po léčbě se v kontrolním souboru změnila psychopatologie takto:

- celkové skóre ve škále HAMD kleslo statisticky signifikantně (p = 0,001), celkem o 54,63 %,
- celkové skóre ve škále MADRS kleslo statisticky signifikantně (p = 0,001), celkem o 54,38 % (tab. 2).

Rozdíl mezi zkoumaným souborem a kontrolním souborem v ovlivnění závažnosti psychopatologie nebyl ani v jedné škále statisticky signifikantní (tab. 3).

Ve zkoumaném souboru pacientů léčených pomocí rTMS (n = 20) bylo na konci studie šest nonrespondérů (30 %) a 14 respondérů (70 %), z nichž pět dosáhlo remise (25 %), v kontrolním souboru (n = 20) bylo na konci studie sedm nonrespondérů (35 %) a 13 pacientů (65 %), u nichž došlo k odpovědi na léčbu, z nichž šest dosáhlo remise (30 %). Rozdíl mezi počtem respondérů ani počtem remitérů nebyl mezi oběma soubory statisticky signifikantní.

#### Diskuze

Cílem naší studie bylo posoudit účinnost vysokofrekvenční rTMS aplikované na oblast levého DLPFC v léčbě depresivní poruchy a srovnat ji s účinností běžně užívaných antidepressiv III. nebo IV. gene-

race. Tento cíl se podařilo naplnit – rTMS vedla ke statisticky signifikantnímu snížení závažnosti psychopatologie měřené pomocí škál HAMD a MADRS a toto snížení nebylo nižší než v případě použití antidepressiv. Tím se potvrdily i obě hypotézy. Lze říci, že asi dvě třetiny pacientů ve zkoumaném i kontrolním souboru odpovědělo na léčbu – dosáhlo responze (70 vs 65 %) a takřka třetina z nich dokonce dosáhla remise (25 vs 30 %). To zhruba odpovídá výsledkům léčby depresivních nemocných prvním adekvátním léčebným způsobem, další léčebné pokusy u nonrespondérů jsou již obvykle méně účinné [13]. Vzhledem k tomu, že se u našich pacientů jednalo v průměru o druhý léčebný pokus v rámci aktuální depresivní epizody (u pacientů léčených rTMS předcházelo v průměru 0,9 léčebného pokusu, u pacientů léčených antidepressivy 0,8 pokusu), lze naše výsledky označit jako dobré. Tyto výsledky potvrzují pozitivní závěry recentních studií a metaanalýz, např. Schutterovy metaanalýzy, ve které její autor konstatoval, že účinnost rTMS je srovnatelná s účinností běžně užívaných antidepressiv [14].

Kontraindikace zařazení do studie lze považovat za standardní. Patřila mezi ně přítomnost psychotických příznaků, a to vzhledem k tomu, že léčba psychotické deprese se liší. Z etických důvodů sem náleželo i vysoké riziko suicidia a dále přítomnost komorbidních psychických poruch, které by mohly ovlivnit výsledky a znesnadnit jejich interpretaci. Patřila sem i některá závažnější somatická onemocnění, především epilepsie, a léčba fluoxetinem a depotními antipsychotiky vzhledem k jejich dlouho přetrvávajícímu účinku. Zařazení byli pouze muži, protože studie byla prováděna na mužském oddělení. V literatuře jsme nenalezli zmínky popisující, že by byl odlišný



efekt rTMS v léčbě mužů a žen s depresivní poruchou.

Parametry stimulace jsme zvolili na základě inspirace výsledky předchozích studií – jednalo se o vysokofrekvenční stimulaci o frekvenci 15 Hz, intenzitě stimulace 110 % RMT aplikované na oblast levého DLPFC, konkrétní místo stimulace bylo zvoleno tradičním způsobem. Počet sezení jsme stanovili na 15, protože právě tento počet se jevil jako nejnižší vhodný [15]. Nejnižší vhodný počet stimulací jsme zvolili proto, abychom co nejvíce zkrátili dobu léčby, a tudíž i dobu hospitalizace a s ní spojené náklady. Konkrétní stimulační parametry vycházely z našich klinických zkušeností během předchozí aplikace rTMS v léčbě depresivní poruchy. Ve volbě stimulační frekvence jsme se nechali ovlivnit studií autorů Loo et al [16]. Aby nebyly výsledky ovlivněny psychofarmaky, byla povolena pouze přídatná medikace promethazinem.

V kontrolním souboru léčeném anti-depresivou byla ponechána volba léku na úvahu výzkumníka, aby se maximálně blížila běžné klinické praxi.

Zmíněné velmi dobré výsledky v dosažení respondérů a remitérů na léčbu v obou souborech si vysvětlujeme mimo jiné tím, že se jednalo o poměrně mladé pacienty (průměrný věk 36,15 roku ve zkoumaném souboru a 36,3 roku v kontrolním souboru), přičemž se předpokládá, že u starších pacientů je rTMS méně efektivní, svízelnější však bývá anti-depresivní léčba ve vyšších věkových kategoriích obecně [17]. Další skutečnosti, která se podílela na pozitivních výsledcích, byla i relativně kratší doba trvání současné depresivní epizody (3,7; resp. 4,28 měsíce) a depresivní poruchy (17,75; resp. 16,83 měsíce). Dalším faktorem může být i nižší závažnost psychopatologie (závažnost současné depresivní epizody byla u všech pacientů hodnocena jako lehká nebo středně těžká). Pozitivní vliv mohla mít i samotná hospitalizace pacientů a s ní spojený režim na oddělení a podpůrná psychoterapie (systematická psychoterapie pacientům samozřejmě poskytována nebyla).

Většina studií srovnává účinnost aktivní rTMS se shamovou stimulací, případně augmentací anti-depresiv rTMS ve srovnání se samotnými anti-depresivy. Podobný design studie, jako byl té naší, tedy přírné srovnání rTMS v monoterapii

s anti-depresivou, využili v roce 2009 Bareš et al. Ve dvojité slepé, randomizované studii se 60 na léčbu rezistentními pacienty srovnávali účinnost nízkofrekvenční stimulace (o frekvenci 1 Hz) aplikované na oblast pravého DLPFC s účinností venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním. Celková doba léčby byla stanovena na čtyři týdny. Ve skupině pacientů léčených rTMS došlo k odpovědi u 33 % a remisi u 19 % pacientů, ve skupině léčené venlafaxinem u 39 %, resp. 23 %. Za hlavní limitace studie byl autory považován relativně malý počet pacientů, nezařazení placebové větve (z etických důvodů) a relativně krátká doba léčby anti-depresivou. Autoři uzavírají, že nízkofrekvenční pravostranná rTMS ukázala srovnatelný terapeutický efekt s efektem venlafaxinu (byť ten byl o něco větší) [18]. Na rozdíl od naší studie se tedy jednalo o studii dvojité zaslepenou, zkoumající efekt nízkofrekvenční pravostranné rTMS ve srovnání s jedním konkrétním anti-depresivem, a to během léčby o týden delší. O něco horší výsledek než v našem případě (zvláště co se týče procenta respondérů v obou skupinách) lze pravděpodobně přikládat tomu, že do Barešovy studie byli zařazení výhradně nemocní na léčbu rezistentní (byť zvolené kritérium rezistence bylo poměrně mírné – stačila chybějící odpověď na jednu předchozí anti-depresivní léčbu). V naší studii naopak při zařazování pacientů nehrálo kritérium rezistence roli a průměrný počet předchozích terapií dané depresivní epizody byl ve zkoumaném i kontrolním souboru nižší než jeden, kdežto u Barešovy studie byl minimálně jeden.

Starší studie, která rovněž srovnávala účinnost rTMS s anti-depresivou, je studie Chistyakova et al z roku 2005. Autoři do ní zařadili celkem 59 pacientů s depresivní poruchou, které rozdělili do tří skupin. Jedna skupina byla léčena levostrannou nebo pravostrannou rTMS o frekvenci 3 Hz, druhá skupina levostrannou nebo pravostrannou rTMS o frekvenci 10 Hz, k tomu obě skupiny dostávaly placebovou medikaci. Poslední skupina pacientů byla léčena klomipraminem a shamovou rTMS. Léčba trvala pouze dva týdny. Jako nejúčinnější se jevílo použití levostranné rTMS o frekvenci 3 Hz, ve které 6 z 11 (tedy 54,5 %) pacientů dosáhlo responze definované jako 50 % pokles skóre ve škále HAMD [19]. Ve srovnání

s touto studií jsme dosáhli výsledku srovnatelného s neúčinnější levostrannou rTMS o frekvenci 3 Hz, ovšem v obou skupinách – u pacientů léčených rTMS i anti-depresivou, léčba však v našem případě trvala o týden déle.

Třetí a rovněž starší studie, mající vztah k problematice srovnávání účinnosti rTMS a anti-depresiv, byla publikována v roce 2004. Zkoumala efekt rTMS o frekvenci 15 Hz doplněné placebovou medikací s efektem fluoxetinu doplněného shamovou rTMS u depresivních pacientů s Parkinsonovou chorobou. Výsledky léčby byly hodnoceny po dvou a osmi týdnech (přičemž rTMS byla aplikována po dobu prvních dvou týdnů). Po dvou týdnech kleslo skóre škály HAMD o 38 % u pacientů léčených aktivní rTMS a o 41 % u pacientů léčených fluoxetinem. V obou skupinách bylo možné po dvou týdnech léčby charakterizovat 43 % pacientů jako respondéry. Po osmi týdnech anti-depresivní efekt přetrvával, byla však patrná horší snášenlivost anti-depresiva než rTMS [20]. Tato studie, byť u odlišného souboru pacientů – pacientů s depresí u Parkinsonovy choroby, ukázala stejně jako naše studie srovnatelný efekt rTMS a anti-depresiv. V případě naší studie byl počet respondérů vyšší, což může být dáno delším trváním léčby (tři týdny ve srovnání se dvěma týdny).

Není možné opomínout ani limitující faktory naší studie. Patří mezi ně především relativně malý soubor pacientů, závěry by bylo potřeba ověřit na větším počtu subjektů. K limitujícím faktorům určitě náleží poměrně krátké trvání studie – a to tři týdny, což může být příliš krátké na plný rozvoj terapeutického účinku anti-depresiv, ale i rTMS. Na druhou stranu pouze studie Bareš et al trvala déle, a to o týden, avšak zařazení do ní byli pouze rezistentní pacienti [18].

Naše studie ukázala, že rTMS je účinná v akutní léčbě lehké nebo středně těžké deprese a tato účinnost není nižší než účinnost běžně užívaných anti-depresiv, což potvrzuje výsledky několika dosud publikovaných studií srovnávajících efekt rTMS s efektem anti-depresiv. Neznamená to samozřejmě, že by rTMS nahradila ve větší míře terapii anti-depresivou vzhledem k její menší dostupnosti, ale mohla by představovat přijatelnou alternativu pro pacienty, kteří jsou farmakorezistentní či z nějakého důvodu nemohou



nebo nechtějí užívat léky (např. pro nežádoucí účinky). Výhodou rTMS je totiž minimum nežádoucích účinků, což potvrdila i naše studie, během níž se žádné závažnější nevyskytly, a všichni pacienti léčbu dokončili. Předmětem dalšího výzkumu ale zůstává, jak optimalizovat stimulační parametry, dále vytipování subpopulací pacientů, kteří mohou mít z rTMS největší prospěch, a také zjištění, jakou zvolit nejhodnější pokračovací a udržovací léčbu vzhledem k tomu, že účinek akutní terapie pomocí rTMS je obvykle pouze přechodný.

#### Literatura

1. Loo C. TMS in the treatment of major depressive disorder. In: Wassermann EM, Epstein CM, Ziemann U (eds). *The Oxford handbook of transcranial stimulation*. New York: Oxford University Press 2008: 633–660.
2. Müller MB, Toschi N, Kresse AE, Post A, Keck ME. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23(2): 205–215.
3. Post A, Müller MB, Engelmann M, Keck ME. Repetitive transcranial magnetic stimulation in rats: evidence for a neuroprotective effect in vitro and in vivo. *Eur J Neurosci* 1999; 11(9): 3247–3254.
4. Funamizu H, Ogino-Ikeda M, Mukai H, Kawato S, Ueno S. Acute repetitive transcranial magnetic stimulation reactivates dopaminergic system in lesion rats. *Neurosci Lett* 2005; 383(1–2): 77–81.
5. Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, Frye MA, Greenberg BD, Wassermann EM et al. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry* 1999; 46(12): 1603–1613.
6. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, D'Repella J, Willis MW, Herscovitch P et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 48(12): 1133–1141.
7. Ustohal L. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) v léčbě deprese. *Psychiatr Prax* 2010; 11(5–6): 173–177.
8. Dell'Osso B, Camuri G, Castellano F, Vecchi V, Benedetti M, Bortolussi et al. Meta-review of metanalytic studies with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of major depression. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2011; 7: 167–177. doi: 10.2174/1745017901107010167.
9. Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48(5): 1398–1403.
10. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Ps* 1960; 23: 56–62.
11. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382–389.
12. Lam RW, Mok H. *Depression*. New York: Oxford University Press 2008.
13. Keller MB. Issues in Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (Suppl 8): 5–12.
14. Schutter DJLG. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009; 39(1): 65–75. doi: 10.1017/S0033291708003462.
15. Daskalakis ZJ, Levinson AJ, Fitzgerald PB. Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: a review. *Can J Psychiatry* 2008; 53(9): 555–566.
16. Loo CK, Sachdev PS, Haindl W, Wen W, Mitchell PB, Croker VM et al. High (15 Hz) and low (1 Hz) frequency transcranial magnetic stimulation have different acute effects on regional blood flow in depressed patients. *Psychol Med* 2003; 33(6): 997–1006.
17. Fregni F, Marcolin MA, Myczkowski M, Amiaz R, Hasey G, Rumi DO et al. Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9(6): 641–654.
18. Bares M, Kopecek M, Novak T, Stopkova P, Sos P, Kozeny J et al. Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: a double-blind, single-centre, randomized study. *J Affect Disord* 2009; 118(1–3): 94–100. doi: 10.1016/j.jad.2009.01.032.
19. Chistyakov AV, Kaplan B, Rubichek O, Kreinin I, Koren D, Feinsod M et al. Antidepressant effects of different schedules of repetitive transcranial magnetic stimulation vs. clomipramine in patients with major depression: relationship to changes in cortical excitability. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8(2): 223–233.
20. Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, Rigolino R, Gallucci-Neto J, Barbosa ER et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(8): 1171–1174.

### Nabídka pro partnery

Česká neurologická společnost nabízí farmaceutickým firmám, výrobcům lékařské techniky i dalším subjektům partnerství založené na dlouhodobém vztahu mezi lékaři, odborníky v oblasti neurologie tak, aby byla zajištěna kontinuita spolupráce v dlouhodobém horizontu. Nabízíme tak možnost oslovit cílovou skupinu odborníků pro vybudování trvalého vztahu mezi lékaři a farmaceutickými firmami vedoucí k zlepšení péče o naše pacienty.

#### Co Vám můžeme nabídnout?

- Uveřejnění loga partnera na webové stránce České neurologické společnosti s prolinkem na vlastní webové stránky (možno včetně profilu partnera).
- Uveřejnění loga partnera v tiskovinách vydávaných ČNS ČLS JEP – časopis Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie.
- Uveřejnění loga partnera v elektronickém Zpravodaji ČNS (4x v průběhu 12 měsíců) rozesílaném členům společnosti (cca 1000 kontaktů).
- Vlastní článek/reklama v elektronickém Zpravodaji ČNS (4x v průběhu 12 měsíců) v rozsahu 1800 znaků.
- Vlastní článek/reklama na webových stránkách společnosti po dobu jednoho měsíce.

V případě zájmu, prosíme, kontaktujte sekretariát neurologické společnosti, slečnu Denisu Hejdukovou, sekretariat@czech-neuro.cz.

## 8.2 Ovlivnění kognitivního deficitu u depresivní poruchy pomocí rTMS

Zpočátku se mapováním vlivu rTMS na kognitivní funkce nemocných depresivní poruchou během léčby rTMS nezabývalo příliš mnoho autorů, např. Triggs ve své studii (vysokofrekvenční rTMS, levý PFC, trvání 2 týdny) popisuje zlepšení nálady u sledovaných subjektů a také zlepšení v jistých parametrech kognitivních funkcí, zejména pozornosti a slovní plynulosti. Žádné zhoršení neuropsychologického výkonu nenalezl<sup>120</sup>.

K podobnému závěru se kloní i Loo, který během aplikace rTMS u pacientů s depresivní poruchou nenalezl žádné zhoršení paměti či pozornosti<sup>121</sup>.

Speer ve své studii aplikoval 1 Hz nebo 20 Hz rTMS v režimu aktivní nebo placebové (sham) stimulace u pacientů s depresivní poruchou, kde hodnocení kognitivních funkcí a psychopatologie bylo prováděno před a po deseti stimulacích. Neprokázal žádné signifikantní změny ve sledovaných kognitivních funkcích, a to ani ve vztahu k rozdílné stimulační frekvenci a ani ke změně psychopatologie. Nalezl pouze trend ke zlepšení výkonu v testu verbální fluence, který však nekoreloval se změnou nálady<sup>122</sup>.

K výzkumům, jež se zaměřují na to, zda rTMS nemá na kognitivní funkce deteriorační vliv, patří např. studie Mosimanna, ve které byl použit Stroopův test, Trail-Making Test A a B a Test verbální fluence u starších pacientů s depresivní poruchou. Ve své studii nenalezl žádnou signifikantní změnu ve sledovaných neuropsychologických ukazatelích<sup>123</sup>. Little se snažil ve svém výzkumu zmapovat šestnáct kognitivních domén během léčby pacientů s depresivní poruchou a to pomocí jak nízkofrekvenční, tak i vysokofrekvenční rTMS. Opět nebyl pozorován žádný negativní vliv rTMS na kognitivní funkce, naopak nastalo zlepšení ve vybavování seznamu slov, které uvádí do souvislosti s celkovým ústupem depresivní symptomatologie<sup>124</sup>. Zhoršení kognitivního výkonu při a po aplikaci rTMS nebylo nalezeno ani Shajahanem<sup>125</sup> a Looem<sup>121</sup>. Shajahan neprokázal ve své studii žádnou změnu kognitivních funkcí u pacientů s depresivní poruchou, ať už ve smyslu zhoršení či zlepšení kognitivního výkonu a to přes použití různých stimulačních frekvencí<sup>125</sup>.

Studie potvrzující zlepšení kognitivního výkonu. V oblasti mentálních rotací dokládá zlepšení výzkum Klimesche, kdy byla vysokofrekvenční rTMS aplikována nad mediální frontální a pravý parietální kortex<sup>126</sup>. Martis ve své studii uvádí zlepšení pracovní paměti, exekutivních funkcí a psychomotoriky (rTMS 10Hz). Parametry pozornosti zůstaly rTMS nedotčeny. Respondéři se od nonrespondérů na léčbu rTMS lišili po stimulaci v oblasti pozornosti a psychomotorického tempa, ale ne v parametrech pracovní paměti či exekutivních funkcí<sup>127</sup>.

Triggs potvrzuje zlepšení verbální fluence při použití testu Controlled Oral Word Association<sup>120</sup>. Moser popisuje, z více zkoumaných domén kognitivních funkcí u pacientů s rekurentní depresí, pouze zlepšení v oblasti exekutivních funkcí (rTMS 20Hz)<sup>128</sup>. Ve výzkumu Fitzgeralda došlo ke statisticky signifikantnímu zlepšení v oblasti verbální fluence, verbálních párových asociací, hledání symbolů, opakování čísel, v Personal Semantic Memory Schedule a v Autobiographical Memory Schedule<sup>129</sup>.

O'Connorová studovala vliv rTMS na kognitivní funkce u pacientů s depresivní poruchou a u zdravých dobrovolníků. U pacientů oproti dobrovolníkům našla nejen výrazné zlepšení nálady, ale také zlepšení reakčních časů a schopnosti procedurálního učení (vysokofrekvenční – 10 Hz – rTMS nad oblastí levého LFPC). Míra zlepšení kognitivních parametrů souvisela s velikostí antidepressivního efektu spojeného s léčbou rTMS<sup>130</sup>.

Z novějších studií stojí za to zmínit studii Schulzeho, kde byla rTMS aplikována nad dorzomediální prefrontální cortex (DMPFC), pacientům byla administrována baterie neuropsychologických testů. Nebyly zjištěny nežádoucí účinky stimulace na kognitivní funkce, naopak došlo k významnému zlepšení výkonu nemocných v oblasti pozornosti a flexibility a toto zlepšení bylo nezávislé na zlepšení depresivní symptomatologie<sup>131</sup>.

Italští kolegové dospěli ve své metaanalýze k závěru, že jsou potřeba další studie, aby se jednoznačně prokázalo, zda rTMS vyvolává zlepšení kognitivních funkcí nad rámec svého antidepressivního účinku, který je nezpochybitelně doložen mnoha studii<sup>132</sup>.

Vyvíjí se také nové způsoby aplikace rTMS, např. bilaterální stimulace. Studií z této oblasti je zatím relativně málo a jejich výsledky jsou inkonzistentní. Za zmínku také stojí jedna z nejnovějších studií z roku 2016<sup>133</sup>, kde byla použita bilaterální stimulace a počítačově administrovaná baterie neuropsychologických testů. Došlo k signifikantnímu zlepšení depresivní symptomatologie, neobjevily se žádné nežádoucí účinky stimulace na kognitivní funkce, ale nedošlo k výraznějšímu zlepšení sledovaných kognitivních parametrů (pouze jisté zlepšení se objevilo v testech bludišť). Jedním ze závěrů této studie je to, že zlepšení depresivní symptomatologie je zcela nezávislé na stavu kognitivních funkcí<sup>133</sup>.

Další studií, která použila bilaterální paradigma stimulace je studie Nadeaua a kolegů. Autoři referují o použití 5 Hz rTMS nad levým, i pravým DLPFC. Pravostranná stimulace vykázala větší efektivitu na kognitivní funkce, zejména v jazykových schopnostech, vizuoprostorových funkcích a ve verbální epizodické paměti, než levostranná rTMS<sup>134</sup>.



### 8.2.1 rTMS u farmakorezistentní deprese

Další indikací rTMS jsou farmakorezistentní deprese. Recentní metaanalýza Serafiniho a kolegů zahrnovala 22 studií, řada studií nebyla zahrnuta z metodických důvodů – mnoho studií bylo limitováno malým výzkumným vzorkem zařazených nemocných, nejednoznačnou metodikou, nedostatečným množstvím hodnocených neurokognitivních ukazatelů, nevhodným použitím neuropsychologických testů, atd. Závěr této metaanalýzy je takový, že rTMS jako jedna z neinvazivních stimulačních technik může být považována za cennou (vhodnou) a slibnou techniku na zlepšení kognitivních funkcí u pacientů s TRD (treatment resistant depression). Co se týče kognitivních funkcí, nejčastěji došlo ke zlepšení verbální paměti, toto zlepšení bylo nezávislé na klinickém stavu. Zatímco zlepšení v oblasti verbálního učení, psychomotorického tempa bylo více spojeno se zmírňováním depresivní symptomatologie samotné. K neurokognitivním doménám, ve kterých došlo ke zlepšení vlivem rTMS v rozdílné intenzitě lze počítat psychomotorické tempo, pozornost, slovní plynulost, exekutivní funkce a pracovní paměť<sup>135</sup>.

Zajímavou studií z oblasti aplikace rTMS u farmakorezistentní deprese je studie Kedziora, kde byla použita rychlá vysokofrekvenční stimulace levého DLPFC. Zde došlo k signifikantnímu zlepšení v bezprostřední paměti a pozornosti, a současně také k signifikantní redukci depresivní symptomatologie<sup>136</sup>.

Pallanti a spolupracovníci použili ve své výzkumné studii nízkofrekvenční stimulaci nad levým DLPFC po dobu třech týdnů. Došlo k signifikantní redukci depresivní symptomatologie, a také se objevil trend ke zlepšení psychomotorického tempa a pozornosti a fonemické slovní plynulosti – tento trend byl nezávislý na klinické odpovědi na léčbu<sup>137</sup>.

Hoy a kolegové udělali post hoc analýzu studií zaměřených na vliv rTMS na kognitivní funkce u nemocných s farmakorezistentní depresí. Zde nebyla nalezena žádná deteriorace kognitivních funkcí po aplikaci rTMS, zlepšení vizuoprostorových schopností bylo spojeno signifikantně s redukcí závažnosti deprese, což ukazuje, že úroveň kognitivních funkcí by mohla sloužit jako včasný prediktor odpovědi na léčbu<sup>138</sup>.

Novější výzkum Concerta ukázal, že díky vysokofrekvenční rTMS došlo k signifikantnímu poklesu depresivní symptomatologie a toto zlepšení přetrvávalo po dalších 6 měsících. Přejídné zlepšení se objevilo i ve Stroopově testu, ale nevydrželo v čase<sup>139</sup>.

V odborné literatuře také nacházíme studie, které srovnávaly léčbu repetitivní transkraniální magnetickou stimulací s elektrokonvulzivní terapií (ECT), a to nejen co se týče

antidepresivního efektu, ale také dle jejich vlivu na kognitivní funkce. Ze studií vyplývá, že na rozdíl od ECT aplikace rTMS nepřináší žádné negativní účinky na kognitivní funkce<sup>140,141</sup>. Tudíž aplikace rTMS se také nabízí nejen jako možnost augmentace u nemocných s farmakorezistentní depresivní poruchou, ale také jako alternativa k ECT – s aplikací rTMS budou nemocní ochotněji souhlasit a také bude přijatelnější alternativou pro ty z psychiatrů, kteří perzistují na etických aspektech ECT.

### **8.2.2 rTMS a kognitivní funkce u zdravých dobrovolníků**

Některé studie se také zaměřovaly na vliv rTMS na kognitivní funkce u zdravých dobrovolníků. Huang ve své studii zkoumal vliv rTMS (aplikované na levý DLPFC) u zdravých dobrovolníků na přesnost výkonu u výkonového testu (Go/No Go task performance) a rychlost odpovědi, tedy reakční čas (choice reaction time, cRT). Neprokázal žádný signifikantní rozdíl mezi působením aktivní a němé rTMS (placebové, sham stimulace) na kognitivní funkce. Zjistil však statisticky významnou negativní korelaci mezi procentuálním zkrácením reakčního času a věkem, což může naznačovat, že kognitivní funkce mladších osob by mohly být pomocí aktivní rTMS více modulovatelné<sup>142</sup>.

Z dalších výzkumů uveďme studii Ramiho, který zjistil, že aplikace vysokofrekvenční rTMS (5Hz) nad levý DLPFC u zdravých jedinců praváků narušuje statisticky významně výkon v rámci verbální epizodické paměti. Výsledky tohoto výzkumu dokládají významnou roli levého DLPFC v epizodických verbálních paměťových procesech<sup>143</sup>.

Sole-Padulles zkoumal efekt 5 Hz rTMS aplikované bilaterálně nad oblastí prefrontálního kortexu na paměťové schopnosti a mozkovou aktivaci u starších lidí, kteří si subjektivně stěžovali na zhoršenou paměť, avšak jejich neuropsychologické vyšetření zaměřené na domény paměti bylo v normě. Aktivní forma stimulace vedla ke zlepšení asociační paměti a tento kognitivní efekt byl spojen s vzestupem neuronální aktivace v oblastech pravého prefrontálního a posteriorního kortexu bilaterálně<sup>144</sup>.

Cílem naší výzkumné práce bylo zmapovat vliv vysokofrekvenční rTMS u pacientů s depresivní poruchou na kognitivní funkce. Na běžnou klinickou praxi se nám podařilo zařadit do studie celkem velký počet nemocných, jejich kognitivní funkce byly hodnoceny komplexní baterií neuropsychologických testů. Pacienti byli rozděleni do skupiny léčené rTMS a skupiny léčené běžnými antidepresivy. Studie ukázala, že vysokofrekvenční rTMS aplikovaná nad levý DLPFC byla v léčbě kognitivního deficitu efektivnější, v některých doménách kognitivních funkcí dokonce na hladině statistické signifikance, než běžná terapie

antidepresivy. Co se týkalo depresivní symptomatologie, zda se oba způsoby léčby, rTMS a antidepresiva, ukázaly být stejně účinné u léčby lehké až středně těžké depresivní poruchy.

**Kučerová H**, Příkryl R, Navrátilová P, Češková E, Ustohal L. Ovlivnění kognitivního deficitu u nemocných s depresivní poruchou pomocí rTMS v podmínkách jednoduše slepé, randomizované studie. *Ceska Slov Psychiatr.* 2008; 104 (5): 224-229.

Autorský podíl: 75 %



---

## PŮVODNÍ PRÁCE

---

# Ovlivnění kognitivního deficitu u nemocných s depresivní poruchou pomocí repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) v podmínkách jednoduše slepé, randomizované studie

---

Kučerová H., Příkryl R., Navrátilová P., Češková E., Ustohal L.

Psychiatrická klinika LF MU a FN, Brno,  
přednostka prof. MUDr. E. Češková, CSc.

---

### SOUHRN

Vyšetřeno bylo 40 pacientů-mužů-hospitalizovaných na Psychiatrické klinice Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno (PK LF MU a FN, Brno). U 22 pacientů se jednalo o depresivní epizodu (F32), 18 zbývajících trpělo rekurentní depresivní poruchou (F33) dle Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize (MKN-10), diagnostická kritéria pro výzkum. O zařazení do zkoumaného (N=20) nebo kontrolního (N=20) souboru rozhodl generátor náhodných čísel. Do zkoumaného souboru byli zařazeni jen ti nemocní, kteří podepsali informovaný souhlas a nebyla u nich kontraindikace k léčbě rTMS. Jednotlivé parametry kognitivních funkcí (paměť, pozornost, exekutivní funkce, slovní plynulost, vizuomotorika, premorbidní intelekt) byly zmapovány pomocí komplexní baterie neuropsychologických testů., psychopatologie byla hodnocena škálami HAMD a MADRS. Při léčbě pomocí rTMS došlo ke statisticky významnému zlepšení psychomotorického tempa (TMT A), odolnosti vůči percepční a psychické zátěži (CWT), slovní plynulosti (VFT) a mnestických schopností - všechny indexy (WMS-III). Exekutivní funkce se také statisticky významně zlepšily, a to v kategorii perseverativní odezvy a perseverativní chyby. Po léčbě antidepresivy nastalo statisticky významné zlepšení v porovnání se stavem na počátku léčby ve Stroopově testu (CWT), v testu Slovní plynulosti (VFT) a ve všech indexech Wechslerovy paměťové škály (WMS III.). Při léčbě rTMS, na rozdíl od léčby antidepresivy, došlo ještě ke statisticky významnému zlepšení psychomotorického tempa a exekutivních funkcí, zejména dimenzí perseverativní odezvy a perseverativní chyby. Léčba antidepresivy tyto parametry kognitivních funkcí významně nezměnila. rTMS se tedy zdá v léčbě kognitivního deficitu u depresivní poruchy efektivnější než léčba antidepresivy. Míra změny psychopatologie pacientů léčených rTMS anebo antidepresivy ovšem nesouvisela s dynamikou neuropsychologického vyšetření před a po léčbě. Co se týká závažnosti psychopatologie, výsledky ukazují, že oba způsoby léčby, rTMS i antidepresivní medikace, jsou u léčby lehké až středně těžké depresivní poruchy stejně účinné.

**Klíčová slova:** rTMS, deprese, kognitivní deficit, psychopatologie.

### SUMMARY

**Kučerová H., Příkryl R., Navrátilová P., Češková E., Ustohal L.: Influencing Cognitive Deficit in Patients with Depressive Disorder by Means of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Under Conditions of Single Blind Randomized Study**

We assessed 40 patients – men hospitalized at Department of Psychiatry, Medical Faculty and Faculty Hospital Brno. 22 patients were assessed as depressive episode (F32), 18 patients as recurrent depression disorder (F33) according to ICD 10th revision (research criteria). Patients were distributed into two groups – rTMS (N=20) and antidepressants (N=20) treatment by random number generator. Into research group there were included only these patients, who subscribed informed consent and no contraindication to rTMS treatment were present. Different parameters of cognitive functions (memory, attention, verbal fluency, executive functions, etc.) were measured by comprehensive neuropsychological test battery, and psychopathology was assessed by HAMD and MADRS scales. During rTMS stimulation treatment we have found statistically significant improvement in psychomotor speed (TMT A), tolerance against perceptual and mental stress (CWT), verbal fluency task (VFT), and memory – in all indexes of WMS III. We have also found improvement in executive functions – in category of perseverative responses and perseverative errors. After treatment with antidepressants we have found statistically significant improvement in Stroop test (CWT), in Verbal Fluency Task (VFT) and in all indexes of WMS III too. In contrast to antidepressants rTMS stimulation treatment has been furthermore associated with the improvement in psychomotor speed an executive functions (perseverative responses and perseverative errors). Treatment with antidepressants did not change these parameters. The degree of depression change has not been correlated with the value of cognitive deficit dynamics before and after treatment setting in patients cured as with rTMS as with antidepres-

sants. Concerning severity of psychopathology, results show that both ways of treatment settings, rTMS and antidepressants, are effective in the same way in the treatment of mild and modest depression. In conclusion we can say, that rTMS is more effective in the attenuation of cognitive deficit in patients suffered from depression than antidepressants treatment.

**Key words:** rTMS, depression, cognitive deficit, psychopathology.

*Čes. a slov. Psychiat., 104, 2008, No. 5, pp. 224–229.*

---

## 1. ÚVOD

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) při léčbě depresivní poruchy a kognitivního deficitu, současný stav znalostí problematiky. Současná psychiatrická literatura poskytuje poměrně málo informací o možnostech jak ovlivnit kognitivní deficit u nemocných s depresivní poruchou. Práce zabývající se touto problematikou se vyznačují značnou metodologickou rozmanitostí. Ta spočívá nejen v problematice identifikaci kognitivního deficitu a možnostech jeho ovlivnění, ale i v použití různých neuropsychologických testů, v heterogenitě depresivního onemocnění, v odlišné definici remise i nestejné léčby, včetně elektrokonvulzivní terapie [6].

Novou možnost léčby depresivní poruchy přináší repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS). Blíže viz přehled Kučerová [3].

---

## 2. CÍLE VÝZKUMU A TESTOVANÉ HYPOTÉZY

Výzkumný problém byl formulován jako otázka, zda aplikace rTMS vykazuje určitý prokognitivní efekt u nemocných s depresivní poruchou ve srovnání se stavem před léčbou a ve srovnání se skupinou pacientů léčených antidepressivy. Na základě dostupných článků věnujících se této problematice šlo předpokládat, že u žádného parametru z hodnocených kognitivních funkcí nedojde po aplikaci rTMS ke zhoršení výkonu [4, 5, 8]. Z toho vycházely následující hypotézy:

**H1:** Aktivace levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu povede ke zmírnění kognitivního deficitu u depresivní poruchy.

**H2:** Zlepšení kognitivního deficitu bude větší u nemocných léčených rTMS než antidepressivy.

**H3:** Dynamika kognitivního deficitu u pacientů s depresivní poruchou bude souviset se změnou symptomatologie během léčby.

---

## 3. METODIKA

### 3.1. Charakteristika souboru

Vyšetřeno bylo 40 pacientů-mužů-hospitalizovaných na Psychiatrické klinice LF MU a FN v Brně. U 22 pacientů se jednalo o depresivní epizodu (F32), 18 zbývajících trpělo rekurentní depresivní poruchou (F33) dle Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize (MKN-10), diagnostická kritéria pro výzkum. Závažnost deprese hodnocená škálou HAMD nepřesáhla 25 bodů a nebyla u nich přítomna psychotická symptomatologie či jiná psychiatrická komorbidita (úzkostné poruchy, poruchy osobnosti apod.). Diagnóza byla ověřena dvěma na sobě nezávislými psychiatry. Věk zařazených nemocných byl v rozmezí od 26 do 50 let, počet let vzdělání byl v rozmezí 11 až 17 let. Do studie nebyli zařazeni nemocní, kteří jsou léčeni fluoxetinem, depotními antipsychotiky, anebo se u nich v minulosti vyskytovalo či je v současnosti přítomné neurologické onemocnění (včetně epilepsie či abnormního EEG záznamu), kardiovaskulární, cerebrovaskulární, endokrinní, systémové autoimunitní, abusus psychoaktivních látek, včetně závislosti na alkoholu nebo akutní riziko suicidia. Nepřítomnost abusu psychoaktivních látek byla ověřena provedením toxikologického vyšetření moči na cannabis, amfetaminy a opioidy. Po zařazení do studie byla nemocným postupně vysazena veškerá psychofarmaka. Během celého sledování byla u vyšetřovaného souboru povolena kromě rTMS pouze léčba promethazinem v denní dávce do 100 mg, kontrolní soubor byl léčen antidepressivy. O zařazení do zkoumaného (N=20) nebo kontrolního (N=20) souboru rozhodl generátor náhodných čísel. Do zkoumaného souboru byli zařazeni jen ti nemocní, kteří podepsali informovaný souhlas a nebyla u nich kontraindikace k léčbě rTMS.

### 3.2. Provedení léčby rTMS

Aplikace rTMS začíná stanovením motorického prahu pacienta a zaměřením místa stimulace. Motorický práh (MP), který je registrován pomocí elektromyografu (EMG) na m. abductor pollicis brevis lat. dx. Stanovení MP je definováno jako nejnižší stimulační aktivita, která z 10 jednotlivých impulzů povede k nejméně 5 motorickým potenciálům o velikosti amplitudy minimálně 50 mV.



Vlastní výkon rTMS je definován lokalizací aplikace (levý dorzolaterální prefrontální kortex), intenzitou magnetické stimulace v % MP (110%), frekvencí stimulace (15Hz), trváním série pulzů (10 sec.), intervaly mezi sekvencemi (30 sec.) a celkovým počtem aplikovaných stimulů (1500). Byla použita „osmičková“ cívka, během celé aplikace je sledován klinický stav a technické údaje aplikace, včetně teploty stimulační cívky. Při dodržování bezpečnostního protokolu aplikace riziko komplikací je a bylo zanedbatelné.

### 3.3. Posouzení psychopatologie

Neuropsychologické vyšetření bylo provedeno během období 7 dnů, které předcházelo zahájení léčby rTMS. Během něj byli nemocní bez aktivní psychofarmakologické medikace. Bezprostředně před zahájením léčby rTMS byla hodnocena závažnost psychopatologie Hamiltonovou škálou deprese (HAMD) a stupnicí Montgomeryho a Asbergové pro posuzování deprese (MADRS). Léčba rTMS byla prováděna každý pracovní den do celkového počtu 15 procedur. Poté bylo opětovně provedeno neuropsychologické vyšetření a zhodnocena psychopatologie (HAMD, MADRS). Hodnocení závažnosti klinického stavu pomocí HAMD, MADRS a vyhodnocování neuropsychologického vyšetření bylo u zkoumaného i kontrolního souboru navzájem zaslepené.

Neuropsychologické vyšetření a vyhodnocení závažnosti psychopatologie pomocí HAMD a MADRS bylo provedeno před a po 3 týdnech od zahájení léčby. Nemocní byli léčeni antidepresivy III. nebo IV. generace, která byla podávána v doporučených terapeutických dávkách. Zvolení druhu antidepresiva bylo ponecháno na klinickém úsudku výzkumníka (Venlafaxin+Mirtazapin 3 pac.; Mirtazapin 1 pac.; SSRI 16 pac.).

### 3.4. Neuropsychologické vyšetření

Jednotlivé parametry kognitivních funkcí (paměť, pozornost, exekutivní funkce, slovní plynulost, vizuomotorika, premorbidní intelekt) byly zmapovány pomocí následujících neuropsychologických testů, které jsou snadno replikovatelné a současně nepodléhají zácvičku.

Neuropsychologické vyšetření trvá hodinu až hodinu a půl. Vyšetření se provádí i po dobu více dní – v závislosti na možnostech zdravotního stavu pacientů. Použity byly následující metody: Ravenovy standardní progresivní matrice, Test cesty (Trail Making Test; TMT; část A i B), Test setrvalé pozornosti (Continuous Performance Test; CPT), Stroopův Colour-Word Test (CWT), Test vizuálního a auditivního reakčního času, Wisconsinský test třídění karet (Wisconsin Card Sorting Test; WCST), Test verbální fluence (Verbal Fluency Test; VFT) a Wechslerova škála paměti-III. (Wechsler Memory Scale; WMS-III).

---

## 4. VÝSLEDKY

---

### 4.1. Skupina léčená rTMS

Kognitivní funkce – statisticky signifikantně se zlepšilo psychomotorické tempo (TMT A), odolnost vůči percepční a psychické zátěži (CWT), slovní plynulost (VFT) a mnestické schopnosti - všechny indexy (WMS-III).

Dále byl nalezen mírný trend ke zlepšení, ne však statisticky signifikantní u kognitivní flexibility a schopnosti přesouvání pozornosti (TMT B) a mírně se zkrátily reakční časy na vizuální i auditivní podněty, ale také ne statisticky signifikantně. K mírnému snížení výkonu došlo v testu setrvalé pozornosti (CPT), kdy výkon po rTMS byl nižší (delší reakční časy) než před stimulací, ale rozdíl nebyl statisticky signifikantní.

Exekutivní funkce (WCST) se statisticky signifikantně zlepšily v kategorii perseverativní odezvy a perseverativní chyby, u kategorie odezvy na konceptuální úroveň jsme našli mírný trend ke zlepšení výkonu, nikoli však statisticky signifikantně.

### 4.2. Skupina léčená antidepresivy

Po léčbě antidepresivy nastalo statisticky významné zlepšení v porovnání se stavem na počátku léčby ve Stroopově testu (CWT), v testu Slovní plynulosti (VFT) a ve všech indexech Wechslerovy paměťové škály (WMS III.).

Výrazný trend ke zlepšení, ale ne na úrovni statistické signifikance, byl patrný v testech reakčních časů, a to jak vizuálního, tak auditivního reakčního času, a také ve všech třech sledovaných kategoriích WCST.

### 4.3. Vzájemné srovnání skupin léčených rTMS a antidepresivy

Při léčbě rTMS na rozdíl od léčby antidepresivy došlo ještě ke statisticky významnému zlepšení psychomotorického tempa a exekutivních funkcí, zejména dimenzí perseverativní odezvy a perseverativní chyby. Léčba antidepresivy tyto parametry kognitivních funkcí významně nezměnila. rTMS se tedy zdá v léčbě kognitivního deficitu u depresivní poruchy efektivnější než léčba antidepresivy.

### 4.4. Výsledky psychiatrických škál – psychopatologie

Celý zkoumaný soubor před zahájením jakékoli léčby odpovídal dle psychiatrických škál středně těžké depresivní poruše (dle skóre HAMD a MADRS). Mezi skupinami léčenými pomocí rTMS a antidepresiv nebyl před léčbou žádný signifikantní rozdíl. Po léčbě došlo k významnému zlepšení u obou skupin, ale rozdíl mezi skupinami opět nebyl signifikantní.

Ve skupině léčené pomocí rTMS bylo po léčbě 6 nonrespondérů, 14 respondérů a z toho 5 remitérů.



U skupiny léčené antidepresivou bylo 7 nonrespondérů, 13 respondérů a z toho 6 remitérů.

Výsledky tedy ukazují, že oba způsoby léčby, rTMS i antidepresivní medikace, jsou u léčby lehké až středně těžké depresivní poruchy, co se týká závažnosti psychopatologie, stejně účinné.

#### 4.5. Korelace neuropsychologických testů a psychopatologie

U souboru pacientů léčených rTMS nebyly shledány žádné statisticky významné korelace mezi deltou HAMD, respektive MADRS (hodnota celkového skóre HAMD, respektive MADRS před léčbou mínus hodnota celkového skóre HAMD, respektive MADRS po léčbě děleno hodnotou celkového skóre HAMD, respektive MADRS před léčbou a násobeno 100) a deltou jednotlivých neuropsychologických testů (hodnota celkového skóre neuropsychologického testu před léčbou mínus hodnota celkového skóre neuropsychologického testu po léčbě děleno hodnotou celkového skóre neuropsychologického testu před léčbou a násobeno 100). Taktéž korelace mezi deltou HAMD, respektive MADRS a deltou celkového kognitivního skóre (součet výsledných skóre jednotlivých neuropsychologických testů), nedosáhl statistické významnosti (Spearmanova korelace,  $p > 0,05$ ).

U souboru pacientů léčených antidepresivou nebyly nalezeny žádné statisticky významné korelace mezi deltou HAMD, respektive MADRS a deltou jednotlivých neuropsychologických testů, respektive deltou celkového kognitivního skóre (Spearmanova korelace,  $p > 0,05$ ).

Stejně tak nebyla prokázána statisticky významná souvislost mezi deltou HAMD, respektive MADRS a deltou jednotlivých neuropsychologických testů, respektive deltou kognitivního deficitu u všech zařazených pacientů (léčených rTMS i antidepresivou).

#### 4.6. K platnosti hypotéz

**H1:** Aktivace levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu povede ke zmírnění kognitivního deficitu u depresivní poruchy.

Tato hypotéza byla potvrzena – došlo ke statisticky signifikantnímu zlepšení psychomotorického tempa (TMT A), odolnosti vůči percepční a psychické zátěži (CWT), slovní plynulosti (VFT) a mnestických schopností - všechny indexy (WMS-III). Exekutivní funkce se také statisticky signifikantně zlepšily, a to v kategorii perseverativní odezvy a perseverativní chyby.

**H2:** Zlepšení kognitivního deficitu bude větší u nemocných léčených rTMS než antidepresivou.

Tato hypotéza byla potvrzena. Po léčbě antidepresivou nastalo statisticky významné zlepšení v porovnání se stavem na počátku léčby ve Stroopově testu (CWT), v testu Slovní plynulosti (VFT) a ve všech indexech Wechslerovy paměťové škály (WMS III.).

Při léčbě rTMS na rozdíl od léčby antidepresivou došlo ještě ke statisticky významnému zlepšení psychomotorického tempa a exekutivních funkcí, zejména dimenzí perseverativní odezvy a perseverativní chyby. Léčba antidepresivou tyto parametry kognitivních funkcí významně nezměnila. rTMS se tedy zdá v léčbě kognitivního deficitu u depresivní poruchy efektivnější než léčba antidepresivou.

**H3:** Dynamika kognitivního deficitu u pacientů s depresivní poruchou bude souviset se změnou symptomatologie během léčby.

Tato hypotéza nebyla potvrzena. Míra změny psychopatologie pacientů léčených rTMS anebo antidepresivou nesovisela s dynamikou neuropsychologického vyšetření před a po léčbě.

## 5. DISKUSE A ZÁVĚR

Na základě výsledků neuropsychologického vyšetření u pacientů s depresivní poruchou před zahájením léčby lze říci, že výkony pacientů v testech použité neuropsychologické baterie potvrzují existenci kognitivního deficitu u depresivní poruchy. To ostatně dokládají mnohé výzkumy, z nichž některé byly citovány výše [9, 11, 14]. Výjimku v našem výzkumu tvořily nadprůměrné výkony v testu inteligence, které byly zřejmě alespoň částečně způsobeny nadhodnocováním Ravenových progresivních matic u vyšších věkových kategorií (korekční koeficient dle věku).

Snížený výkon byl patrný v oblasti exekutivních funkcí, psychomotorického tempa, paměti (kromě oddáleného sluchového znovupoznání) i pozornosti. Poněkud vyšší výkon v rámci sluchového znovupoznání oproti ostatním paměťovým subtestům koresponduje s výsledky výzkumů naznačujícími, že znovupoznání je jednodušší než aktivní reprodukce, vynaložené úsilí je tedy mnohem menší a depresivní jedinci jsou zde úspěšnější než v ostatních úkolech, kde je potřeba vynaložit více úsilí (tzv. effortful task) [2, 10, 12].

Hlavním cílem této naší studie bylo odpovědět na otázku, jak se změnil výkon pacientů po léčbě pomocí repetitivní transkraniální magnetické stimulační (rTMS). Na základě výsledků (zvýšení výkonu ve Stroopově CWT, VFT a WCST) lze konstatovat, že došlo k určitému zlepšení v rámci myšlenkových operací, ve flexibilitě myšlení a celkově v exekutivních funkcích a slovní plynulosti. To znamená, že pacienti neměli již takovou tendenci k perseveraci a kognitivní rigiditě a dovedli lépe využít zpětnou vazbu. Zlepšení v oblasti exekutivních funkcí souhlasí s výsledky výše uvedených výzkumů Martise [5], Triggse [13], Mosera [7], a Fitzgeralda [1].

Zlepšení paměti se ukazuje jako poměrně značné, neboť bylo potvrzeno v rámci všech paměťových indexů. Otázkou však zůstává, zda v případě logi-



ké paměti, kde pacienti vyslechnou dva příběhy, nemohl hrát určitý vliv učení z prvního testování před rTMS, tedy zda si pacienti příběhy částečně nezapamatovali. To by se pak mohlo odrazit v těch subtěstech, které zahrnují logickou paměť: v bezprostředním a oddáleném sluchovém indexu, v indexu bezprostřední paměti, v oddáleném sluchovém znovuzpůsobení a ve všeobecné paměti. Domníváme se však, že ostatní indexy nemohly být následkem učení určitě ovlivněny a také příliš nevěříme, že by si pacienti 4 týdny pamatovali vyslechnuté příběhy při obtížích, které jim depresivní porucha alespoň ze začátku nepochybně způsobovala.

Změnu psychomotorického tempa nelze, bohužel, jednoznačně posoudit, neboť u části A Testu cesty a Stroopova CWT došlo sice k významnému zvýšení výkonu, ovšem v případě části B testu cesty a obou testů reakčních časů nebyla statistická významnost potvrzena a u CPT došlo dokonce ke snížení psychomotorického tempa. Bylo by tedy vhodné v budoucnosti vliv rTMS na psychomotoriku dále zkoumat.

Zvýšení výkonu skupiny pacientů ve Stroopově CWT naznačuje zlepšení selektivní pozornosti, snížení výkonu v CPT dokládá naopak zhoršení schopnosti udržet pozornost. Zlepšení schopnosti přesouvat pozornost (TMT-B) nebylo potvrzeno na hladině statistické významnosti. Posoudit jednoznačně vliv rTMS na pozornost je vůbec dosti obtížné, neboť (jak jsme uvedli již v teoretické části) pozornost stojí v pozadí všech kognitivních funkcí, neprojevuje se tedy pouze v pozornostních, ale i v dalších testech kognitivních funkcí.

Ve shodě s literaturou jsme jednoznačně prokázali pozitivní efekt rTMS na mnestické schopnosti [1, 5], dále na exekutivní funkce a kognitivní flexibilitu [1, 5, 7] a na slovní plynulost [13]. Na rozdíl od studie Martise [5], která udává výrazné zlepšení psychomotoriky po aplikaci rTMS, nemůžeme změnu psychomotorického tempa jednoznačně posoudit, protože v různých testech měřících psychomotorické tempo byly výsledky naší skupiny pacientů s depresivní poruchou příliš různorodé, stejně jako u testů měřících pozornost.

Když jsme vzali v úvahu výkony jednotlivých pacientů, bylo zřejmé, že celkový profil výkonů byl u každého pacienta poněkud odlišný (velká interindividuální variabilita). Lze se, bohužel, pouze domnívat, proč k těmto různým výsledkům dochází. Důvodem může být odlišná reakce pacientů na působení rTMS spolu s vlivem některých vnějších i vnitřních faktorů. Jako příklad uvedme např. denní dobu vyšetření, jeho délku, porozumění instrukcím, individuální motivaci, únavu, věk, závažnost deprese, chroničnost deprese a další.

U nemocných v akutní fázi depresivního onemocnění (měřeno před podáním antidepressivní medikace) jsme tedy ve shodě s výše uvedenou literaturou prokázali deficit kognitivních funkcí. Zjistili

jsme však průměrné výkony v testu exekutivních funkcí, které se jeví jako méně zasažené. Zcela nenarušená byla úroveň všeobecných znalostí nemocných. Jinak lze konstatovat, že na počátku léčby pacienti vykazovali poruchy pozornosti a schopnosti verbálního učení, měli zpomalené psychomotorické a percepční tempo a problémy s vybavováním informací z paměti. Mírně narušené se zdály i vizuomotorické schopnosti, plynulost a tempo řeči a organizace myšlení. Rozdíly mezi oběma skupinami, tedy skupinou léčenou rTMS a antidepressivou, nebyly co se týká úrovně kognitivních funkcí před léčbou signifikantní.

V průběhu antidepressivní léčby jsme zjistili v některých testech významné zlepšení. U skupiny léčené antidepressivou nastalo statisticky významné zlepšení v porovnání se stavem na počátku léčby ve Stroopově testu (CWT), v testu Slovní plynulosti (VFT) a ve všech indexech Wechslerovy paměťové škály (WMS III.).

Výrazný trend ke zlepšení, ale ne na úrovni statistické signifikance, byl patrný v testech reakčních časů, jak vizuálního, tak auditivního reakčního času, a také ve všech třech sledovaných kategoriích WCST (perseverativní odezvy, perseverativní chyby a odpovědi na konceptuální úroveň).

Co se týká psychopatologie, celý zkoumaný soubor před zahájením jakékoli léčby odpovídal dle psychiatrických škál středně těžké depresivní poruše (dle skóre HAMD a MADRS). Mezi skupinami léčenými pomocí rTMS a antidepressiv nebyl před léčbou žádný signifikantní rozdíl. Po léčbě došlo k významnému zlepšení u obou skupin, ale rozdíl mezi skupinami opět nebyl signifikantní.

Ve skupině léčené pomocí rTMS bylo po léčbě 6 nonrespondérů, 14 respondérů a z toho 5 remitérů. U skupiny léčené antidepressivou bylo 7 nonrespondérů, 13 respondérů a z toho 6 remitérů.

Výsledky tedy ukazují, že oba způsoby léčby, rTMS i antidepressivní medikace, jsou u léčby lehké až středně těžké depresivní poruchy, co se týká závažnosti psychopatologie, stejně účinné. Ukázalo se, že dynamika kognitivního deficitu u pacientů s depresivní poruchou nesouvisela se změnou symptomatologie během léčby. Míra změny psychopatologie pacientů léčených rTMS anebo antidepressivou nesouvisela s dynamikou neuropsychologického vyšetření před a po léčbě.

Při provádění tohoto výzkumu jsme si uvědomili, že by bylo žádoucí vyvinout specifitější nástroje pro hodnocení kognitivních a exekutivních funkcí, neboť výkony v použitých testech jsou většinou závislé na více kognitivních proměnných. Např. WCST je kromě testu exekutivních funkcí zároveň i zkouškou schopnosti přesouvat pozornost, naopak Stroopův test, užívaný jako test volní selektivní pozornosti, vypovídá významně o činnosti funkcí exekutivních. Je však vůbec možné tyto psychické proměnné od sebe nějakým způsobem striktně oddělit?

*Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NR 8472-3/2005 a výzkumným záměrem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR MSM0021622404.*

## LITERATURA

1. **Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., Marston, N. A. U., de Castella, A., Kulkarni, J.:** Transkraniální magnetická stimulace v léčbě deprese. Dvojitě slepá placebem kontrolovaná studie. Archives of General Psychiatry (České a slovenské vydání), 2004, 2, s. 53-59.
2. **Hammar, Å.:** Automatic and effortful information processing in unipolar major depression [Electronic version of abstract]. Scandinavian Journal of Psychology, 44, 2003, 409 p.
3. **Kučerová, H., Příkryl, R., Krejčířová, M.:** Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS), depresivní porucha a kognitivní funkce. Přehled literatury. Česká a slovenská psychiatrie, Praha, Česká lékařská společnost, 103, 2007, 6, s. 285-290, ISSN 1212-0383.
4. **Loo, C., Sachdev, P., Elsayed, H., McDarmont, B., Mitchell, P., Wilkinson, M.:** Effects of a 2- to 4- week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram and auditory threshold in depressed patients [Electronic version]. Biological Psychiatry, 49, 2001, pp. 615-623.
5. **Martis, B., Alama, D., Dowda, S. M., Hilla, S. K., Sharma, R. P., Rosena, C.:** Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe major depression [Electronic version]. Clinical Neurophysiology, 114, 2003, pp. 1125-1132.
6. **Moreaud, D., Naegele, B., Chabannes, J. P. et al.:** Frontal lobe dysfunction and depressive state: relation to endogenous character of depression. Encéphale, 22, 1996, pp. 47-51.
7. **Moser, D. J., Jorge, R. E., Manes, E., Paradiso, S., Kosier, J., Rosazza, S.:** Executive improvement following repetitive transcranial magnetic stimulation [Electronic version of abstract]. Abstracts/Archives of Clinical Neuropsychology, 15, 2000, 765 p.
8. **Mosimann, U. P., Schmitt, W., Greenberg, B. D., Kosel, M., Muri, R. M., Berkhoff, M.:** Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients [Electronic version]. Psychiatry Research, 126, 2004, pp. 123-133.
9. **Ravnkilde, B., Videbeck, P., Clemmensen, K., Egander, A., Rasmussen, N. A., Rosenberg, R.:** Cognitive deficits in depression. Scandinavian Journal of Psychology, 43, 2002, pp. 239-251.
10. **Roy-Byrne, P. P., Weingarten, H., Bierer, L. M. et al.:** Effortful and automatic cognitive processes in depression. Arch. Gen. Psychiatry, 43, 1986, pp. 265-267.
11. **Rush, A. J., Weissenburg, J., Vinson, D. B. et al.:** Neuropsychological dysfunctions in unipolar nonpsychotic major depressions. J. Affect Disord., 1983, 5, pp. 281-287.
12. **Tancer, M. E., Brown, T. M., Evans, D. L. et al.:** Impaired effortful and automatic cognitive processes in depression. Psychiatry Res., 31, 1990, pp. 161-168.
13. **Triggs, W. J., McCoy, K. J. M., Greer, R., Rossi, F., Bowers, D., Kortenkamp, S.:** Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold [Electronic version]. Biological Psychiatry, 45, 1999, pp. 1440-1446.
14. **Veiel, H. O.:** A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 19, 1997, pp. 587-603.

*PhDr. Hana Kučerová, Ph.D.  
Psychiatrická klinika LF MU a FN  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: hkucerova@email.cz*

## Výcvik v jungovské psychoterapii

Česká společnost pro analytickou psychologii - jungovskou psychoterapii (ČSAP) poskytuje výcvikové programy v psychoterapii akreditované pro práci ve zdravotnictví oznamuje, že v září 2008 bude otevřen další čtyřletý kurz výcvikového programu orientovaného na analytickou psychoterapii.

Podmínkou přijetí do výcviku je zájem o jungovskou psychologii, vysokoškolské vzdělání (ukončené nebo před ukončením), základní orientace v oblasti psychoterapie. Semináře budou probíhat paralelně v Brně a Praze. Další informace o výcviku najdete na stránkách: [www.sweb.cz/cgjung](http://www.sweb.cz/cgjung).

Přijímací pohovory proběhnou v září 2008 (10. 9. v Brně a 17. 9. v Praze). Přihlášky a curriculum vitae pošlete e-mailem na adresu: [secretary@csap-cz.eu](mailto:secretary@csap-cz.eu). Po potvrzení přijetí přihlášky zašlete také rukou psaný neformální životopis na adresu: ČSAP – Dykova 26, 636 00 Brno.

Uzávěrka přihlášek je 31. 8. 2008.



Na závěr této kapitoly můžeme konstatovat, že antidepressivní efekt repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) byl jednoznačně prokázán. Podobně jako u schizofrenie bylo i u depresivní poruchy prokázáno, že rTMS nevede ke zhoršení kognitivních funkcí. Naopak nemalá řada provedených studií prokázala zlepšení sledovaných parametrů kognitivních funkcí v průběhu léčby pomocí rTMS. Otázka zda a do jaké míry souvisí zlepšení kognitivních funkcí se zlepšením příznaků deprese není jednoznačně zodpovězena. Perspektivně bude zapotřebí nepochybně další výzkum zaměřený na potenciální prokognitivní efekt rTMS u zdravých jedinců, zvláště v kontextu se současnými poznatky o neuromodulaci a neuroplasticitě.

## 9 Závěr a shrnutí

„Poselstvím“ nebo „take home message“ této habilitační by měl být fakt, že studium kognitivních funkcí u psychiatricky nemocných je nezpochybnitelně velmi důležité zejména pro samotné nemocné, pro jejich fungování v běžném každodenním životě a tím pádem pro kvalitu jejich života, což má i své nezanedbatelné ekonomické konsekvence. A právě neurostimulační metody se ukazují být jednou z možností, jak narušené kognitivní funkce ovlivnit. V současnosti neurostimulační metody stojí v popředí zájmu v neuropsychiatrickém výzkumu, zejména jako augmentace stávající psychofarmakoterapie, která se v mnoha ohledech ukázala být jako nedostatečná. Ve výzkumných studiích s neurostimulačními metodami je však potřeba ujednotit metodiku a najít optimální terapeutickou aplikaci stimulačních metod, tudíž další výzkum se bude nepochybně soustředit na nalezení algoritmu – optimálního způsobu aplikace rTMS. Nicméně v budoucnosti můžeme očekávat velký rozvoj v této oblasti neuropsychiatrického výzkumu.

## 10 Seznam použité literatury

- [1.] Kern RS, Nuechterlein KH, Green MF, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: co-norming and standardization. *Am J Psychiat.* 2008; 165 (2): 214-220.
- [2.] Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiat.* 2008; 165 (2): 203-213.
- [3.] Green MF, Nuechterlein KH. The MATRICS initiative: developing a consensus cognitive battery for clinical trials. *Schizophr Res.* 2004; 72 (1): 1-3.
- [4.] Nuechterlein KH, Green, MF. *MCBB: MATRICS Concensus Cognitive Battery*. Manual. Lutz: MATRICS Assessment, Inc.; 2006.
- [5.] Geyer MA, Tamminga CA. Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia: neuropharmacological aspects. *Psychopharmacology.* 2004; 174 (1): 1-2.
- [6.] Geyer MA, Heinssen R. New approaches to measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2005; 31(4): 806-809.
- [7.] Preiss M, Holub D, Říhová Z, Kučerová H. Návrh baterie pro vyšetření kognitivních funkcí u schizofrenie. *Psychiatrie.* 2005; 9: 161-163.
- [8.] Kučerová H, Říhová Z. Kognitivní deficit u schizofrenie. In: Preiss M, Kučerová H, eds. *Neuropsychologie v psychiatrii*. Praha, Czechia: Grada Publishing; 2006: 189-234.
- [9.] Obereignerů R, Obereignerů K, Diváky T, Praško J. Kognitivní deficity u schizofrenie. *Psychiatrie pro praxi.* 2011; 12 (2): 74-79.
- [10.] Harsa R Psychologické vyšetřovací metody. In: Raboch J, Pavlovský, R et al. eds. *Psychiatrie*. Praha, Czechia: Karolinum; 2012.



- [11.] Bezdíček O, Nikolai T, Michalec J, Harsa P, Kališová L. Komplexní posouzení kognitivních funkcí u nemocných schizofrenií – česká verze standardizovaného nástroje MATRICS. *Ceska Slov Psychiatr.* 2015; 111 (2): 79 -86.
- [12.] Gold S, Arndt S, Nopoulos P, QeLeary DS, Andreasen N. Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiat.* 1999; 156: 1342-1348.
- [13.] Sharma T, Harvey P, eds. *Cognition in Schizophrenia*. New York: Oxford University Press; 2000.
- [14.] Braw Y, Bloch Y, Mendelovich S, et al. Cognition in Young Schizophrenia Outpatients: Comparison of First-Episode with Multiepisode Patients. *Schizophr Bull.* 2008; 34 (3): 544-554.
- [15.] Gold J. Cognitive Deficits as Treatment Targets in Schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004; 72 (1): 21-28.
- [16.] Matsuda Y, Sato S, Hatsuse N, Watanabe Y, Kishimoto T, Ikebuchi E. Neurocognitive Functioning in Patients with First-Episode Schizophrenia 1 Year from Onset in Comparison with Patients 5 Years from Onset. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2014; 18 (1): 63-69.
- [17.] Bora E, Lin A, Wood S, Yung A, McGorry P, Pantelis C. Cognitive Deficits in Youth with Familial and Clinical High Risk to Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2014; 130 (1): 1-15.
- [18.] Rodriguez-Sanchez J, Perez-Iglesias R, Gonzalez-Blanch C, et al. 1-Year Follow-Up Study of Cognitive Function in First-Episode Non-Affective Psychosis. *Schizophr Res.* 2008; 104 (1-3): 165-174.
- [19.] Hoff A, Sakuma M, Wieneke M, Horon R, Kushner M, DeLisi L. Longitudinal Neuropsychological Follow-Up Study of Patients with First-Episode Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1999; 156 (9): 1336-1341.

- [20.] Albus M, Hubmann W, Mohr F, et al. Neurocognitive Functioning in Patients with First-Episode Schizophrenia – Results of a Prospective 5-Year Follow-Up Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006; 256 (7): 442-451.
- [21.] Andreasen NC, Liu D, Ziebell S, Vora A, Ho BCH. Relapse Duration, Treatment Intensity, and Brain Tissue Loss in Schizophrenia: A prospective Longitudinal MRI Study. *Am J Psychiatry*. 2013; 170 (6): 15p.
- [22.] Kahn RS, Sommer IE. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2015; (20): 84-97.
- [23.] Kahn RS, Keefe ESE. Schizophrenia Is a Cognitive Illness. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70 (10): 1107-1112.
- [24.] Dickinson D, Ragland JD, Gold JM, Gur RC. General and Specific Cognitive Deficits in Schizophrenia: Goliath Defeats David? *Biol Psychiatry*. 2008; 64: 823-827.
- [25.] Ledoux AA, Phillips JL, Labelle A, Smith A, Bohbot VD, Boyer P. Decreased fMRI activity in the hippocampus of patients with schizophrenia compared to healthy control participants, tested on a wayfinding task in a virtual town. *Psychiatry Res. Neuroimaging*. 2013; 211: 47-56.
- [26.] Höschl C, Hájek T. Hippocampal damage mediated by corticosteroids – a neuropsychiatry research challenge. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001; 251 (suppl 2): 81- 88.
- [27.] Gianaros PJ, Jennings JR, Sheu LK, Greer PJ, Kuller LH, Matthews KA. Prospective reports of chronic life stress predict decreased grey matter volume in the hippocampus. *Neuro Image*. 2007; 35: 795-803.
- [28.] Borges S, Gayer-Anderson C, Mondelli V. A systematic review of the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in first episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology*. 2013; 38: 603-611.
- [29.] Ceskova E, Kasparek T, Zourkova A, Prikryl R. Dexamethasone suppression test in first-episode schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006; 27 (4): 102-105.

- [30.] Simon RJ, Fernyhough Ch. A New Look at the Neural Diathesis-Stress Model of Schizophrenia: The Primacy of Social-Evaluative and Uncontrollable Situations. *Schizophr Bull.* 2007; 33 (5): 1171-1177.
- [31.] Steen NE, Methlie P. Increased systemic cortisol metabolism in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a mechanism for increased stress vulnerability? *J Clin Psychiatry.* 2011; 72 (11): 1515-21.
- [32.] Walder DJ, Walker EF, Lewine RJ. Cognitive functioning, cortisol release, and symptom severity in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2000; 48 (12): 1121-1132.
- [33.] Austin MP, Sweet JJ. In: Veiel HO. A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *J Clin Exp Neuropsychology.* 1997; 19: 587-603.
- [34.] Purcell R, Maruff P, Kyrios M, et al. Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychol Med.* 1997; 27: 1277-1285.
- [35.] Ravnkilde B, Videbech P, Clemmensen K, Egander A, Rasmussen NA, Rosenberg R. Cognitive deficits in depression. *Scand J Psych.* 2002; 43: 239-251.
- [36.] Weiland-Fiedler P, Ericsson K, Waldeck T. et al. Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *J Affect Disord.* 2004; 82: 253-258.
- [37.] Lee RS, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *J Affect Disord.* 2012; 140 (2): 113-124.
- [38.] Trivedi MH, Greer TL. Cognitive dysfunction in unipolar depression: Implications for treatment. *J Affect Disord.* 2014; (152-154): 19-27.
- [39.] Baune BT, Renger L. Pharmacological and non-pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression – A systematic review. *Psychiatry Res.* 2014; 219: 25-50.



- [40.] Goldberg TE, Gold JM, Greenberg J, et al. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *Am J Psychiatry*. 1993; 150: 1355-1362.
- [41.] Liu SK, Chiu ChH, Chang ChJ, Hwang TJ, Hwu HG, Chen WJ. Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 975-982.
- [42.] Nelson EB, Kenji W, Strakowski M. Attentional Performance in Patients With Psychotic and Nonpsychotic Major Depression and Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1998; 155: 137- 139.
- [43.] Albus M, Hubmann W, Wahlheim C, Sobizack N, Franz U, Mohr F. Contrasts with first-episode schizophrenia and first episode affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 1996; 94: 87-93.
- [44.] Ještě DV, Heaton S, Paulsen JS, Ercoli L, Harris MJ, Heaton RK. Clinical and neuropsychological comparison of psychotic depression with nonpsychotic depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1996; 153: 490-496.
- [45.] Basso MR, Bornstein RA. Neuropsychological deficits in psychotic versus nonpsychotic depression. *Neuropsychol*. 1999; 13: 69-75.
- [46.] Lezak MD. *Neuropsychological Assesment*. New York: Oxford University Press; 2004.
- [47.] Češková E. Terapeutické možnosti rTMS v psychiatrii. *Sborník přednášek a abstrakt, IV. sjezd České psychiatrické společnosti ČLS JEP*. 2002: 30-31.
- [48.] George MS. Stimulating the brain. *Scientific American*. 2003; 38: 33-39.
- [49.] Markovič O, ed. Nové poznatky o repetitivnej transkraniálnej stimulácii. *Psychiatrie*. 2000; 3: 179-188.
- [50.] Ustohal L. *Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě deprese*. Disertační práce. Brno: LF MU; 2010.

- [51.] Tuček J. Transkraniální magnetická stimulace a deprese. *Acta psychiatrica postgradualia bohemia*. 2003; 1: 6-35.
- [52.] Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: A meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002; 5: 73-103.
- [53.] Ikeguchi M, Touge T, Nishiyama Y, Takeuchi H, Kuriyama S, Ohkawa M. Effects of successive repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performances and brain perfusion in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2004; 209: 41-46.
- [54.] Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, Rigolino R, Gallucci-Neto J, Barbosa ER. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75: 1171-1174.
- [55.] Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry*. 2000; 47 (4): 332-337.
- [56.] Avery DH, Holtzheimer PE, Fawaz W, et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry*. 2006; 59 (2): 187-194.
- [57.] Bares M, Kopecek M, Novak T, et al. Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: a double-blind, single-centre, randomized study. *J Affect Disord*. 2009; 118 (1-3): 94-100.
- [58.] Daskalakis ZJ, Levinson AJ, Fitzgerald PB. Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: a review. *Can J Psychiatry*. 2008; 53 (9): 555-566.
- [59.] Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A review of repetitive transcranial magnetic stimulation use in the treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2008; 53 (9): 567-576.

- [60.] Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68 (3): 416-421.
- [61.] Grisar N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation in mania: a controlled study. *Am J Psychiatry*. 1998; 155: 1608-1610.
- [62.] Greenberg BD, George MS, Martin JD, et al. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: A preliminary study. *Am J Psychiatry*. 1997; 154 (6): 867-869.
- [63.] Sachdev PS, McBride R, Loo CK, et al. Right versus left prefrontal transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a preliminary investigation. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 (12): 981-984.
- [64.] Alonso P, Pujol J, Cardoner N, et al. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2001; 158 (7): 1143-1145.
- [65.] Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006; 9(1): 95-100.
- [66.] Sachdev PS, Loo CK, Mitchell PB, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. *Psychol Med*. 2007; 37 (11): 1645-1649.
- [67.] Prasko J, Pasková B, Záleský R, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006; 27 (3): 327-332.
- [68.] McCann U, Kimbrell T, Morgan C, Anderson T, Geraci M, Benson BE. Repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55: 276-279.



- [69.] Walpoth M, Hoertnagl C, Mangweth-Matzek B, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in bulimia nervosa: preliminary results of a single-centre, randomised. Double-blind, sham-controlled trial in female outpatients. *Psychother Psychosom.* 2008; 77 (1): 57-60.
- [70.] Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, et al. A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. *Psychol Med.* 2007; 37 (3): 341-349.
- [71.] Tuček J. Transkraniální magnetická stimulace a její možnosti. *Psychiatrie pro praxi.* 2002; 3: 121-123.
- [72.] Kopeček M, Bareš M. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) v léčbě deprese. Přehled publikovaných studií. *Psychiatrie.* 2004; 8 (2): 117-132.
- [73.] Rau A, Grossheinrich N, Palm O, et al. Transcranial and deep brain stimulation approaches as treatment for depression. *Clin EEG Neurosci.* 2007; 38 (2): 105-115.
- [74.] Loo C, Sachdev P, Elsayed H, et al. Effects of a 2- to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biol Psychiatry.* 2001; 49 (7): 615-623.
- [75.] Ella R, Zwanzger P, Stampfer R, et al. Switch to mania after slow rTMS of the right prefrontal cortex. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63 (3): 249.
- [76.] Zwanzger P, Ella R, Keck M, et al. Occurrence of delusions during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Biol Psychiatry.* 2002; 51 (7): 602-603.
- [77.] Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ. Hypofrontality in Schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2004; 110: 243-256.
- [78.] Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A. Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann NY Acad Sci.* 2003; 1003: 138-158.

- [79.] Nahas Z, Teneback CC, Kozel A, Speer AM, deBrux C, Molloy M, et al. Brain effects of TMS delivered over prefrontal cortex in depressed adults: role of stimulation frequency and coil-cortex distance. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001; 13: 459-470.
- [80.] Příkryl R. Současný pohled na léčbu negativních příznaků schizofrenie repetitivně transkraniální magnetickou stimulací. *Ceska Slov Psychiatr*. 2001; 107 (3): 160-166.
- [81.] Quan WX, Zhu XL, Qiao H, et al. The effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative symptoms of schizophrenia and the follow-up study. *Neurosci Lett*. 2015; 584: 197-201.
- [82.] Wobrock T, Guse B, Cordes J, et al. Left Prefrontal High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Schizophrenia with Predominant Negative Symptoms: a Sham-Controlled Randomized Multicenter Trial. *Biol Psychiatry*. 2015; 77: 979-988.
- [83.] Shi Ch, Yu X, Cheung EFC, Shum DHK, Chan RCK. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2014; 215 (3): 505-513.
- [84.] Carpenter WT, Kirkpatrick B. The heterogeneity of the long-term course of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1988; 14: 645-659.
- [85.] Andreasen NC. The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophr Res*. 1997; 28: 105-109.
- [86.] Callicott JH, Bertolino A, Matysy VS, et al. Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex*. 2000; 10: 1078-92.
- [87.] Delamillieure P, Fernandez J, Constans JM, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the media prefrontal cortex in patients with deficit schizophrenia: preliminary report. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 641-643.

- [88.] Weinberger DR, Berman KF, Illowsky BP. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. III. A new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45: 609-15.
- [89.] Weinberger DR, Berman KF, Chase TN. Mesocortical dopaminergic function and human cognition. *Ann NY Acad Sci*. 1988; 537: 330-338.
- [90.] Abi-Dargham A, Malawi O, Lombardo I, et al. Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci*. 2002; 22: 3708-19.
- [91.] Cohen E, Bernardo M, Misana J, Arrufat FJ, Navarro V, Valls S. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 67: 129-130.
- [92.] Rollnik JD, Huber TJ, Mogk H, Siggelkow S, Kropp S, Dengler R. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport*. 2000; 11: 4013-4015.
- [93.] Holi MM, Eronen M, Toivonen K, Toivonen P, Marttunen M, Naukkarinen H. Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2004; 30: 429-34.
- [94.] Sachdev P, Loo C, Mitchell P, Malhi G. Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005; 59: 354-7.
- [95.] Novák T, Horáček J, Mohr P, et al. The double-blind sham-controlled study of high-frequency rTMS (20Hz) for negative symptoms in schizophrenia. Negative results. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006; 25: 209-213.
- [96.] Mohr P, Rodriguez M, Novák T, et al. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace a rehabilitace kognitivních funkcí u schizofrenie. *Psychiatrie*. 2006; 10: 7-15.
- [97.] Post RM, Kimbrell TA, Frye M. Implications of kindling and quenching for the possible frequency dependence of rTMS. *CNS Spectrums*. 1997; 2: 54-60.



- [98.] Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci.* 2001; 21: 1-4.
- [99.] Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain.* 2003; 126: 2609-2615.
- [100.] Ben-Sachar D, Gazawi H, Riboyad-Levin J, Klein E. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters beta-adrenergic and 5-HT2 receptor characteristics in rat brain. *Brain Res.* 1999; 816: 78-83.
- [101.] Příkryl R. *Ovlivnění negativních příznaků a kognitivního deficitu schizofrenie vysokofrekvenční repetitivně transkraniální magnetickou stimulací levého prefrontálního kortexu.* Habilitační práce. Brno: LF MU; 2007.
- [102.] Guse B, Falkai P, Gruber O, et al. The effect of long-term high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on working memory in schizophrenia and healthy controls – a randomized placebo-controlled, double-blind fMRI study. *Behav Brain Res.* 2013; 237 (15): 300-307.
- [103.] Hasan A, Guse B, Cordes J, et al. Cognitive Effects of High-Frequency rTMS in Schizophrenia Patients With Predominant Negative Symptoms: Results From a Multicenter Randomized Sham-Controlled Trial. *Schizophr Bull.* 2016; 42 (3): 608-618.
- [104.] Mittrach M, Thünker J, Winterer G, et al. The tolerability of rTMS treatment in schizophrenia with respects to cognitive function. *Pharmacopsychiatry.* 2010; 43 (3): 110-7.
- [105.] Barr M, Farzan F, Rajji TK, et al. Can repetitive magnetic stimulation improve cognition in schizophrenia? Pilot data from a randomized controlled trial. *Biol Psychiatry.* 2013; 73 (6): 510-7.
- [106.] Wölwer W, Lowe A, Brinkmeyer J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves facial affect recognition in schizophrenia. *Brain Stimul.* 2014; 7 (4): 559-563.

- [107.] Hasan A, Strube W, Palm U, Wobrock T. Repetitive Noninvasive Brain Stimulation to Modulate Cognitive Functions in Schizophrenia: A Systematic Review of Primary and Secondary Outcomes. *Schizophr Bull.* 2016; 42 (suppl 1): S95-S109.
- [108.] Kučerová, H. *Prokognitivní vliv repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) u depresivní poruchy*. Rigorózní práce. Praha: FF UK; 2006: 40-69.
- [109.] Green MF, Kern RS, Heaton R. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: Implications for MATRICS. *Schizophr Res.* 2004; 72: 41-51.
- [110.] Keefe RS. Working memory dysfunction and its relevance to schizophrenia. In: Sharma T, Harvey P, eds. *Cognition in schizophrenia*. New York: Oxford University Press; 2000: 16-50.
- [111.] Levander S, Eberhard J, Lindstrom E. Nicotine use and its correlates in patients with psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2007; 116: 27-32.
- [112.] Wing V, Wass C, Soh D, George T, Uhl G. A review of neurobiological vulnerability factors and treatment implications for comorbid tobacco dependence in schizophrenia. *Addiction Reviews.* 2012; 1248: 89-106.
- [113.] Olincy A, Young D, Freedmann R. Increased levels of the nicotine metabolite cotinine in schizophrenic smokers compared to other smokers. *Biol Psychiatry.* 1997; 42 (1): 1-5.
- [114.] Prikryl R, Sochorová A, Prikrylová Kučerová H, Kašpárek T, Vrzalová M, Češková E. Vliv repetitivní transkraniální magnetické stimulace na nikotinismus u schizofrenie: otevřená studie. *Ceska Slov Psychiatr.* 2013; 109 (2): 64-69.
- [115.] Bickford R, Guidi M, Fortesque P, Swenson M. Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhancement by combined magneto-electrical technique. *Neurosurg.* 1987; 20 (1): 110-116.
- [116.] Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, et al. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry.* 1999; 56 (4): 315-320.

- [117.] Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60 (10): 1002-1008.
- [118.] Ustohal L, Přikrylová Kučerová H, Přikryl R, et al. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě depresivní poruchy- randomizovaná, jednoduše slepá, antidepressivní kontrolovaná studie. *Cesk Neurol Neurochir*. 2014; 77 (5): 602-607.
- [119.] Dell Osso B, Camuri G, Castellano F, et al. Meta-review of metaanalytic studies with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of major depression. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2011; 7: 167-177.
- [120.] Triggs WJ, McCoy KJ, Greer R, et al. Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biol Psychiatry*. 1999; 45: 1440-1446.
- [121.] Loo C, Sachdev P, Elsayed H, et al. Effects of a 2- to 4- week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram and auditory threshold in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2001; 49: 615-623.
- [122.] Speer AM, Repella JD, Figueras S, et al. Lack of adverse cognitive effects of 1Hz and 20Hz rTMS at 100% of motor threshold over LPC in depression. *J ECT*. 2001; 17: 259-263.
- [123.] Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Res*. 2004; 126: 123-133.
- [124.] Little JT, Kimbrell TA, Wassermann EM, et al. Cognitive effects of 1- and 20-hertz repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: preliminary report. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2000; 13: 119-124.
- [125.] Shajahan PM, Glabus MF, Steele JD, et al. Left dorso-lateral repetitive transcranial magnetic stimulation affects cortical excitability and functional connectivity, but does not impair cognition in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002; 26: 945-954.



- [126.] Klimesch W, Sauseng P, Gerloff C. Enhancing cognitive performance with repetitive transcranial magnetic stimulation at human individual alpha frequency. Short communication. *Eur J Neurosci*. 2003; 17: 1129-1133.
- [127.] Martis B, Alama D, Dowda SM, et al. Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe major depression. *Clin Neurophysiol*. 2003; 114: 1125-1132.
- [128.] Moser DJ, Jorge RE, Manes E, et al. Executive improvement following repetitive transcranial magnetic stimulation. *Arch Clin Neuropsychol*. 2000; 15: 765.
- [129.] Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ. The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neuroscience research. *Acta Psychiatr Scand*. 2002; 105: 324-340.
- [130.] O'Connor MG, Jerskey BA, Robertson EM, Brenninkmeyer C, Ozdemir E, Leone AP. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on procedural memory and dysphoric mood in patients with major depressive disorder. *Cogn Behav Neurol*. 2005; 18: 223-227.
- [131.] Schulze L, Wheeler S, McAndrews MP, Solomon CJ, Downar J. Cognitive safety of dorsomedial prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression. *Eur neuropsychopharmacol*. 2016; 26 (7): 1213-26.
- [132.] Tortella G, Selinigradi PM, Moreno ML, Veronezi BP, Brunoni AR. Does non-invasive brain stimulation improve cognition in major depressive disorder? A systematic review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014; 13 (10): 1759-69.
- [133.] Galletly C, Gill S, Rigby A, Carnell BL, Clarke P. Assessing the Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Cognition in Major Depressive Disorder using Computerized Cognitive Testing. *J ECT*. 2016: (in print).
- [134.] Nadeau SE, Bowers D, Jones TL, Wu SS, Triggs WJ, Heilman KM. Cognitive effects of treatment of depression with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Cogn Behav Neurol*. 2014; 27 (2): 77-87.

- [135.] Serafini G, Pompili M, Murri MB, et al. The Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Cognitive Performance in Treatment-Resistant Depression. A Systematic Review. *Neuropsychobiology*. 2015; 71: 125-139.
- [136.] Kedzior KK, Rajput V, Price G, Lee J, Martin-Iverson M. Cognitive correlates of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treatment resistant depression – a pilot study. *BMC Psychiatry*. 2012; 12: 163.
- [137.] Pallanti S, Di Rollo A, Antonini S, Cauli G, Hollander E, Quercioli L. Low-frequency rTMS over right dorsolateral prefrontal cortex in the treatment of resistant depression: cognitive improvement is independent from clinical response, resting motor threshold is related to clinical response. *Neuropsychobiology*. 2012; 65 (4): 227-35.
- [138.] Hoy KE, Segrave RA, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Investigating the relationship between cognitive change and antidepressant response following rTMS: a large scale retrospective study. *Brain Stimul*. 2012; 5 (4): 539-46.
- [139.] Concerto C, Lanza G, Cantone M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with drug-resistant major depression: A six-month clinical follow-up study. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2015; 19 (4): 252-8.
- [140.] O'Connor M, Brenninkmeyer C, Morgan A, et al. Relative effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy on mood and memory: a neurocognitive risk-benefit analysis. *Cogn Behav Neurol*. 2003; 16: 118-127.
- [141.] Hausmann A, Pascual-Leone A, Kemmler G, et al. No deterioration of cognitive performance in an aggressive unilateral and bilateral antidepressant rTMS add-on trial. *J Clin Psych*. 2004; 65: 772-782.
- [142.] Huang CC, Su TP, Shan IK, Wei IH. Effect of 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition during a Go/NoGo task. *J Psychiatr Res*. 2004; 38 (5): 513-520.
- [143.] Rami L, Gironell A, Kulisevsky J, García-Sánchez C, Berthier M, Estévez-González A. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on memory subtypes: a controlled study. *Neuropsychologia*. 2003, 41: 1877-1883.

- [144.] Sole-Padulles C, Bartres-Faz D, Junque C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation effects on brain function and cognition among elders with memory dysfunction. A randomized sham-controlled study. *Cereb Cortex*. 2006; 16 (10): 1487-93.



## **11 Příloha 1**

**Prikrylova Kucerova H, Prikryl R, Rihova Z, Navratilova P, Ceskova E.** Cognitive Deficit in Schizophrenia. In: Kucerova H, Preiss M, eds. Cognitive Deficit in Mental and Neurological Disorders. New York: Nova Publishers; 2012: 53-88. Psychology Research Progress. ISBN 978-1-60741-957-0.

### Chapter III

---

## Schizophrenia

---

*Hana Prikrylova Kucerova, Radovan Prikryl, Zuzana Rihova,  
Petra Navratilova, and Eva Ceskova*

### Abstract

Schizophrenia is often associated with cognitive deficits, particularly within the domains of attention, memory, executive functions, and language skills. Specific cognitive deficits have recently been linked to psychotic phenomena, including verbal hallucinations and disorganized speech. Impairments of working and semantic memory are primarily due to dysfunction of the frontal cortex, temporal cortex, and hippocampus.

Examination of cognitive functions in patients with schizophrenia is complicated for many reasons. So far neither a unified examination battery nor a terminological consensus exists, which causes problems in the acquisition and interpretation of data (proposal of MATRICS initiative).

Cognitive skills in schizophrenia predict social functioning and may serve as outcome measures in the development of effective treatment strategies. There are extensive possibilities to therapeutically influence cognitive dysfunction; however, so far, their effects have not been investigated in detail. An integrated approach, including pharmacotherapy, social skills training and cognitive training, seems to be the optimal solution.

**Keywords:** *Cognitive function—epistemic function (memory, attention, executive functions). Cognitive disorder—according to ICD-10, impairment of thought processes, memory, reduced ability to learn, and reduced concentration and attention. Contextual reasoning—ability to maintain awareness of the source, quality, and location of input, and the ability to link those pieces of information. Disorders of contextual reasoning may cause failure on memory tests in patients with schizophrenia. Deficit—decrease, from the point of behaviorism, demonstrations that do not occur with adequate intensity or do not occur at all, and the absence of which is disruptive or undesirable. Dysfunction—disorder having a natural course of organic/psychic function; reaction that does not adequately correspond to its objective; disorder in the function of an organ/system. Executive functions—comprise*



*cognitive processes influencing target oriented behavior—they provide for planning, ability of cognitive reconstruction and flexibility, and distribution of attention. It is a multi-component system that plays a significant role in every mental operation. Dysexecutive syndrome is most frequently connected with damage to the prefrontal cortex. Psychic deficit—permanent deviation, especially behavioral, from the psychic standard. Psychic function—psychic processes, the most important being cognitive processes, emotions, and will; humans predominantly interact with the outside world through psychic functions; these functions can last from a split second for sensomotor reactions to tens of seconds or hours while thinking; their course changes with developmental changes, condition of the organism, and environmental influences .Response inhibition—ability to suppress an automatic response; it is especially manifested in the interference Stroop test or WCST. In patients with schizophrenia, this ability is usually disrupted. Schizophrenia—generally a concept used for a whole group of psychoses characterized by loss of sense for the real world, plunging patients into fantasy, hallucinations, or possibly delusions, which are incomprehensible to others. Verbal fluency—ability to produce as many words, in a certain category, as possible during a timed interval; phonematic verbal fluency (category of words beginning with a certain letter) and categorical verbal fluency (animals, plants, means of transport) are distinguished. It is a sensitive indicator of the function of the frontal-temporal cerebral area. Working memory—provides for simultaneous registration of inputs and mental manipulation of these inputs, such inputs being only temporarily relevant. The basic characteristic of the working memory is the fact that inputs are carriers of new information that is not immediately transferred into long-term memory. It provides for continuity between past experiences and the present and is comprised of active selection, repetition and handling of information. Based on the Baddeley concept (1992), it consists of three systems: visuospatial sketchpad, phonological loop and a controlling system, providing for distribution of attention, selection of information and control of information operations (central executive). The phonological loop maintains acoustic and verbal inputs for one to two seconds, cooperates with the articulation control system, which is an analogy of internal speech and influences certain forms of acoustic projection, which does not depend on articulation. The visuospatial sketchpad consists of a passive component providing for maintenance of information about objects and scenes and an active component based on an internal spatial description and repetition of information and is responsible for planning and movement control. Baddeley A. Working Memory. Science 1992:556-559.*

## 1. Introduction

Schizophrenia is a severe mental disorder characterized by a variety of signs and symptoms. Since its earliest conception as “dementia praecox” (i.e., early onset dementia), impaired cognitive function has also been considered a core feature. Research into cognition and schizophrenia over the past years has recently been growing. Cognitive deficit is a virtually omni-present component of schizophrenic psychopathology, independent of other aspects of schizophrenia. It underlays other symptoms of schizophrenia and affects the success of therapy, ability of social adaptation and patient’s quality of life.



### The Concept of Cognitive Functioning in Schizophrenia in a Historic Perspective

Our understanding of the nature and causes of cognitive deficit in schizophrenia has a history of its own. The discussion was concerned with whether cognitive deficit is a primary or secondary symptom of the illness. Should cognitive impairment be a major part of the illness, its incidence would have to be associated with some etiological factors of the illness, specifically structural change in the CNS (Sharma and Harvey, 2000).

Cognitive deficit in schizophrenia was first observed by Kraepelin as early as a hundred years ago. He recorded a drop in the intellectual ability of his patients and regarded his finding as a characteristic important to such an extent that he proposed to use Morel's term *dementia praecox* to refer to the illness. Czech psychiatric literature of the end of the 19<sup>th</sup> century uses the term juvenile dementia (*dementia juvenilis*). Kufner (1897) explains in a textbook of psychiatry that "the nature of the illness consists in a relatively speedy and persisting weakening of the psychic ability. The degree of dementia differs with the individual" (quoted in Tuma, 1999).

Bleuler (1911) believed that cognitive deficit in schizophrenia has to do with a deficit of elementary cognitive processes. The intelligence quotient in schizophrenic patients was found diminished when compared with healthy subjects. Myslivecek (1959) writes in his textbook of *Special Psychiatry* that schizophrenic patients do not suffer from a real intellectual languor (dementia), but that "the patient does not use his intellectual ability adequately and does not control it efficiently" (Tuma, 1999).

The prevailing belief in the first half of the 20<sup>th</sup> century was that cognitive deficit in schizophrenia is not a primary symptom of the illness. It was regarded as a secondary phenomenon associated with the diminished motivation of the patients regarding testing, with positive symptoms, patients' long-term psychiatric hospitalization and, in the second half of the 20<sup>th</sup> century, with an undesirable inhibitory effect of typical antipsychotics (Tuma, 1999). Use of classic antipsychotics, the effect of long-term hospitalization and diminished motivation then play the role of secondary factors deepening the primary core deficit of cognitive functions (Rund, 1998).

Another shift in opinions about the nature of cognitive deficit came about with the development of new research methods. Imaging methods have confirmed and contributed further details about the incidence of specific structural and functional change in the brains of schizophrenic patients. Schizophrenia started to be regarded as an illness associated with impairment of certain brain areas (Tuma, 1999; Keefe et al., 2000; Gold et al., 1999; Green et al., 2000).

## 2. Prevalence

Clinically significant cognitive deficit is observed in 40 to 60% of patients. Only in about 15% of patients in good schizophrenic remission, the level of cognitive performance is comparable with that of healthy subjects (Palmer et al., 1997).

The level of cognitive deficit varies individually significantly. Harvey (1997) distinguishes between mild, medium and heavy cognitive deficit. Mild deficit represents a



decrease by 0.5 to 1.0 of the standard deviation (SD) from the mean observed in healthy subjects. It is characterized by deficit of perception ability, memory deficit and attention deficit. Medium cognitive deficit is defined by the level of -1.1 to -2.0 of standard deviation. It is associated with attention deficit, delayed recall, working memory deficit and deficit of visuomotor skills. Heavy cognitive deficit is defined as -2.1 to -5.0 standard deviations. It involves learning deficit, deficit of executive functions, diminished psychomotor speed, speech fluency deficit, and vast memory deficits.

### 3. Areas of Cognitive Deficit in Schizophrenia

Schizophrenic patients show deficits in a variety of cognitive domains including executive function, attention, and memory. There is increasing evidence that such deficits are not global and generalized, but rather they are specific and selective, manifest by distinct patterns of association and dissociation of performance across different cognitive tasks (Kuperberg et al., 2000; Rossell and David, 1997; Gold et al., 1992; Saykin et al., 1991). Other symptoms may include motor skills deficit, some speech and language deficits and visual perception deficits (Calev, 1999). General intellectual performance decreases in some patients, too. Cognitive deficit may also be regarded as a result of bad coordination of individual component cognitive functions (Sharma and Harvey, 2000). Expressive vocabulary, general knowledge, and detail-abstraction skills remain relatively unimpaired (Tuma, 1999).

#### Attention

Schizophrenic patients often exhibit attention deficit, which has a negative impact on their overall cognitive performance (Neuchterlein, 1991; Cornblatt et al., 1994; Chen and Faraone, 2000; in Liu, Chiu, Chang, Hwang et al., 2002). The attention deficit is of a complex nature. Patients find focusing attention hard and are easily distracted by minor and banal external stimuli. In experimental settings of neuropsychological examinations, their attention seems to be constantly distracted by events other than those that are part of neuropsychological testing.

Schizophrenic patients can neither shift attention fast nor sustain it. The Continuous Performance Test (CPT) is designed in such a way that patients are required to respond to targeted, previously set, and known stimuli. They are part of a series of other stimuli, which play the role of distracters, distracting attention. Schizophrenic patients have a significantly higher error rate in the test. They fail both due to neglecting the target stimuli and due to responding to non-target stimuli. Patients score significantly slower reaction times, being unable to divide attention between several simultaneous stimuli. Their ability to keep attention concentrated for a longer period of time is impaired. A sensitive measure of vigilance in schizophrenic patients is the Trail Making Test (TMT), especially its part B, which requires fast attention shifting between stimuli of different categories (letters and numbers). Both attention tenacity and vigilance are impaired; patients are unable to



concentrate for a longer period of time and find shifting attention to different stimuli very hard.

Schizophrenic patients are, compared with healthy subjects, less apt at differentiating target objects against the background of unimportant stimuli (Oltmans et al., 1979). These patients respond to visual and auditory stimuli more slowly and often inadequately (Shakow, 1979; Libiger, 2002). Abnormal responses on the part of schizophrenic patients have been observed in reading evoked potentials during psychophysiological testing, too (Bratr et al., 1991).

In a number of patients, attention deficit is not associated with any other deficits of other parameters of cognitive functioning. In some patients, however, attention deficit has a negative effect on the working memory—especially during testing when patients sometimes make mistakes due to not being able to store the test instruction in their short-term memories.

### Memory

Schizophrenic patients exhibit a wide range of memory deficits, showing deficient performance regarding almost all types of memory except for procedural (non-declarative) memory. The question, however, remains in which stage the impairment of the memory process occurs. Declarative memory may be divided by the type of information (e.g., visual, auditory, semantic, and episodic) and by the time for which information is retained (working, short-term, long-term memory).

A meta-analysis of 70 studies undertaken by Aleman et al. (1999; also Regland et al., 1996) shows that schizophrenic patients are characterized by diminished performance in terms of declarative memory compared with healthy subjects. Cirillo and Seidman (2003) analyzed 100 studies focusing on verbal declarative memory. Paulsen et al. (1995) found that schizophrenic patients perform by up to two standard deviations poorer when recalling words in California Verbal Learning Test (CVLT). On standardized Wechsler Memory Scale III (WMS-III; Psychological Corporation, 1997), the mean index of immediate auditory memory was one standard deviation lower than that of healthy subjects. The number of recalled items gets higher when patients are provided so-called key clues, and this improvement is higher in recognition than in free recall. Despite all this, the level of recall in all three modes (free recall, recognition and recall with code key) is poorer than in healthy subjects. The disproportion between performance on free recall and recognition supports the hypothesis that memory processes are affected in the recall stage rather than in the fixation or retention stage and that coordination of stimuli is less efficient than in healthy individuals.

The deficit of stimuli coding and consolidation is held to be associated with an impairment of the hippocampus and other structures of the temporal lobe (Squire, 1992; Hijman, 1996).

Verbal declarative memory depends on quality of information coding, storage and recall. It may be the case that the failure in memory tests that has been attributed to recall deficit is primarily due to a deficit in information coding. It is likely that this kind of deficit has to do with a deficit of spontaneous organization of material being stored in memory—i.e., rather with frontal brain area activity. This hypothesis was tested e.g., by Maher et al. (1995). They presented patients with a list of words whose repeated reading could highlight certain semantic relations and help patients arrange the words in a sentence. Most patients with



schizophrenia and schizoaffective disorders were not capable of a contextual approach (coding the words based on arranging them in a sentence). Maher et al. (1995) were, therefore, basically exploring associational and contextual reasoning in patients. Contextual memory and information linkage ability is what the study by Waters et al. (2004) concentrated on, too. These researchers acted on the assumption that the awareness of context and memory item content are functionally independent components related to two anatomically distinct areas. Besides storing the relevant characteristic, retaining a certain event in memory requires the ability of contextual linkage, too. Contextual memory includes ability of information source identification, arranging the information in time, setting it and localizing it in space. Waters et al. (2004) examined 43 schizophrenic patients using a special method based on source identification, localization, and temporal arrangement of information (i.e., contextual reasoning). They found that patients performed poorer compared with healthy subjects both on free recall and on stimuli recognition. Patients found generating a clear contextual representation of the event heard (they failed in retaining some context characteristics).

Impaired recall ability is sometimes explained by a memory consolidation deficit (Goldberg et al., 1989; Gold et al., 1992), use of an inadequate strategy in free recall (Goldberg et al., 1989) and fast forgetting (McKenna et al., 1990). Another possible explanation for memory deficit in schizophrenia is the presence of a primary dysfunction of the executive component, namely inhibition deficit. Schizophrenic patients experience problems when they are to select relevant information in everyday situations. They find ignoring insignificant stimuli and inhibiting inadequate answers hard. The ability to suppress undesirable coding and information recall is examined using the directed forgetting (DF) paradigm. Müller et al. (2004) proved that schizophrenic patients are better at recognizing stimuli they were instructed to retain than stimuli they were instructed to forget. Up to this point, the results of patients and healthy subjects are the same. Schizophrenic patients in the study were, nevertheless, unable to adhere to the instruction regarding directed forgetting with the same success as healthy controls. The directed forgetting deficit was linked to the duration of the illness but not severity of symptoms. It may, therefore, be the case that the drop in items retained in memory is due to an inability to "filter out" irrelevant stimuli, causing a certain "contamination" to the patient's memory capacity.

There has been evidence that episodic (autobiographical) memory is impaired in schizophrenic patients, too. Feinstein et al. (1998) found that compared with healthy subjects who remember their childhood, early adulthood and recent past just as well, the memory profile of schizophrenic patients forms a U-curve typical of schizophrenia. This means that they remember events from childhood and recent past relatively well, but are worse at recalling events from early maturity compared with healthy individuals.

One specific area of cognitive dysfunction in schizophrenic patients is working memory. Working memory mediates a temporary storage of information and mental manipulation of contents. Working memory deficit in schizophrenic patients is regarded as an irrefutable fact nowadays. At the same time, psychiatric literature keeps searching for evidence to support one of the following hypotheses: whether working memory deficit is one of the core neuropsychological deficits, causing patient failure in other cognitive areas, or whether it is a secondary deficit. For example Javitt et al. (1999) explain working memory deficit by an impairment of the ability of information coding. Tek et al. (2002) in their study consider the possible influence of perception recognition of object characteristics and space characteristics



on working memory. Their schizophrenic patients performed poorer in recognition of object characteristics (e.g., color, shape, etc.) compared with healthy volunteers. Patients performed poorer in tests demanding in terms of spatial working memory. The authors conclude that schizophrenic patients suffer from dysfunction of posterior brain areas, which mediate visual information processing, and of the prefrontal area affecting information retention during short interference. The systems mediating operation of working memory for object and spatial characteristics seem to be distinct. The question whether working memory deficit is rather due to perception deficit however remains unanswered. E.g., Wexler et al. (1998) and Stevens et al. (2000) confirmed an auditory working memory deficit in schizophrenic patients, disproving impairment of the ability to discern between sounds.

Silver et al. (2003) argue in favor of the hypothesis that working memory deficit is one of the core cognitive symptoms of schizophrenia and therefore a primary deficit. They compared performance of a group of patients with a group of healthy controls, focusing on quality of verbal working memory and spatial working memory. They searched for correlations of the areas under examination with other cognitive functions (for their findings see Table 1).

**Table 1. Adopted from Silver et al. (2003)**

Verbal working memory	Spatial working memory
Visual retention	Visual retention
Visual orientation	Visual orientation
Motor functions	Object retention
Visuomotor coordination	Face retention
Executive functions	Motor functions

Silver et al. (2003) found working memory performance in schizophrenic patients to correlate with other cognitive functions, whereas no significant correlations were found in healthy subjects. Moreover, each type of working memory was found to correlate with a different group of cognitive functions. Compared with healthy individuals, patients had worse verbal working memory, but their performance in tasks testing spatial working memory was not impaired. Neither of the working memory domains tested correlated with attention, which the authors regard as an argument in support of the hypothesis that attention deficit is not at the core of working memory deficit in schizophrenic patients.

The way in which the operation of individual working memory types is organized varies (Tek, 2002). Dorsal prefrontal areas are reciprocally linked to inferior and posterior parietal areas, mediating thus spatial information processing (localization of information providing answers to "Where?" questions). Ventral prefrontal areas are linked to the inferior temporal visual area, mediating object information processing (i.e., information on "What" we see—e.g., color, shape, face, etc.).



### Executive (Information-Management) Functions

Working memory deficit is held to be associated with the dorsolateral prefrontal cortex. Its dysfunction gets manifested, among other things, by the syndrome of executive (information-management) functions' deficit, i.e., the so-called "dysexecutive syndrome."

Prefrontal cortex is regarded as an area where internalized schemata for immediate further action, i.e., schemata into which multi-sensor information from dorsally situated association brain areas mingle and get formed. The linked limbic system signals information context based on long-term memory (the hippocampus) and emotional meaning (the amygdala). Schizophrenic patients, similar to patients with traumatic lesions of the prefrontal cortex, under-perform in a number of tests requiring the ability to retain information in memory for a short period of time and use it and its new combinations flexibly in further tasks. Working memory serves as a basis for activities typical of the humankind: understanding, planning and behavior algorithmization. Metaphorically speaking, it plays the role of a "writing pad" or a running plan of behavior. If this kind of information cannot be read from this "mental notepad," our behavior is devoid of management stimuli and our thoughts lack fluency and adequate context. If we forget to remove something from our "notepad," it comes back stereotypically. Working memory breakdown is manifested not by amnesia, but an inability to recall from memory and use a behavior- and action-organizing context (Libiger, 2002; in Höschl et al., 2002).

Deficit of executive functions in schizophrenia is manifested by hardships experienced by patients performing certain kinds of tasks. They are hardships in plan-making and implementation and difficulties at task solution (especially when new combinations of existing information are to be used), together with the consequence of a working memory deficit (Sharma and Harvey, 2000). Deficit of executive functions is, therefore, associated with patients experiencing difficulties in planning, cognitive reconstruction, flexibility and abstraction ability (Tuma and Lenderova, 2001).

In many schizophrenic patients, the core of functional deficit consists in the fact that behavior-management functions are impaired. They rely on:

- conation;
- attention regulation;
- the planning ability;
- the ability of purposeful behavior and goal attaining (Tuma, 1999).

According to Lezak (2004), the executive process involves several stages: decision, planning, purposeful action, and efficient performance. All individual components of the executive process are necessary to guarantee adequate, socially responsible, and self-caring behavior. Velligan et al. (1999) extend and specify the definition: executive functions include abstraction, activity initiation, planning and sequencing, self-monitoring, inhibition of behavior preventing goal attainment, and ability to organize and direct memory and attention. Other authors, e.g., Rossi et al. (1996) and Bustini et al. (1998), extend the definition of executive functions to include the ability of concept forming and mental flexibility.

Dysexecutive syndrome has been found in schizophrenic patients repeatedly and is currently regarded as one of the main cognitive deficits (Morice and Delahunty, 1996;



Goldsamt, 1993; Goldman, 1992 and others). In the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), schizophrenic patients show a lower level of conceptualization and cognitive flexibility taking the form of an increased number of persevering mistakes and a small number of categories completed when compared with patients with affective disorders (Morice, 1996; Goldsamt, 1993). Considering that Goldman et al. (1992) found that schizophrenic patients are able to profit from key cues (i.e., administrator's instructions during the testing) in the test, this patients' failure is to be attributed to impaired concept-forming ability rather than failure in concept application. Goldberg et al. (1990), Schmand et al., (1992), Andreasen et al. (1992) and others have repeatedly confirmed that schizophrenic patients fail in Tower of Hanoi test. Patients are slower in the test than healthy individuals, using more steps to finish the task and exhibiting lower frontal activity. Probably due to the complexity of the executive functions construct, there is relatively little agreement about how the findings of individual studies should be interpreted. According to Morice and Delahunty (1996), failure in executive tests is underlain by a decreased level of analytical and anticipatory thinking. Other authors (Müller et al., 2004; Frith et al., 1991) believe the cause to be planning deficit and reduced rather than a deficit regarding inhibition of undesirable (automatic) responses or inability to remember the context (Bustini et al., 1998).

Executive deficit is one of the most important predictors of social skills, work efficiency, and life quality in schizophrenic patients.

### Language and Speech Skills

Attention deficit, memory deficit and deficit of executive functions in schizophrenic patients are accompanied by an evident impairment of the speech ability.

As Timothy Crow has said, "schizophrenia is the price the humankind pays for speech development." Neologisms, paralogues, broken syntax, association disorders, and other disorders ranked with formal thinking disorders are the symptoms characteristic of impaired speech of schizophrenic patients. Verbal fluency (ability to recall as many words within a time interval as possible, word generation ability) is a function of the frontal lobes. As far as speech is concerned, their impairment is manifested by diminished spontaneity of verbal expression (Tuma, 1999).

Verbal fluency (VF) deficits have been observed in schizophrenic patients repeatedly. When VF is tested, two fundamental processes are activated: recall and vocabulary. The deficit may be due to an impairment of either or both processes. Chen et al. (2000) in their study tested the share of the individual processes on quality of verbal fluency in schizophrenic patients. They found not only decreased verbal production within a time limit, but also a restricted lexicon available to the patients. They found no connection between verbal fluency and the clinical profile (i.e., negative symptoms), education, age and duration of illness. Robert et al. (1997) considered in their research the possibility of decreasing verbal fluency by generation of the so-called semantic clusters (clusters of associations). They found patients had not only generally lower verbal fluency, but also produced lower numbers of clusters of associations compared with healthy subjects. (The term "clusters of associations" is used to refer to the approach to verbal fluency testing when the patients name e.g., cat, dog, cow, goat—domestic animals, mammals—within the "animals" category and then e.g., duck, goose, hen—poultry, etc.) On the other hand, Beilen et al. (2004) found based on their



research that patients form just as many clusters as healthy individuals and switch from one cluster of associations to another just as often as healthy subjects but produce fewer words per cluster. Joyce et al. (1996) attempted to determine quality of recollection using keyword prompts (such as "farm animals" "domestic animals" "jungle animals", etc.). They found that patients were able to profit from the prompts—their performance improved significantly. Healthy individuals profited from the prompts just as well. The same conclusions were arrived at by Feinstein et al. (1998), who conclude that verbal fluency deficit is not due to impaired recollection. Moreover, they found that although healthy individuals produce more words in semantic (category) tests of verbal fluency and phonological category definition is more difficult for them, the situation is reverse in schizophrenic patients. Therefore, it seems that it is performance rather than recollection quality that influences the type of information solicited (semantic vs. phonological categories).

Freer associations and fragmentation of thinking are often manifested by irrelevant material included in the answer, which thus loses coherence and causes to be an adequate response to the question asked.

In heavy forms of schizophrenia, abstraction becomes less available; patients tend to provide concrete answers; the subjects are not able to abstract metaphorical meaning (Libiger, 2002).

In tests of semantic memory, patients respond increasingly to clues or priming (in the form of pairs of related concepts). Patients are to distinguish words from non-words on a computer screen and respond to them. If the word presented is preceded by a related term (meadow—grass), the word is usually recognized faster by the person. If the words are not related, the decision about their meaning takes more time. According to some studies, patients with schizophrenia and formal thinking deficit need less time than healthy individuals to decide about the meaning of words. They are able to grasp the relation faster than healthy individuals. Patients' delay in some tests of semantic memory, evidencing harder access to concepts, can be regarded in the light of these findings as a kind of protective compensatory slow-down. It prevents them from generating excessively free associations, wiping away of differences between categories and over-inclusive thinking. Increased noise in the hyperplastic semantic network serves to reduce the ability to find more connections than useful (Libiger, 2002).

### Motor Skills

The basic dysfunctions in schizophrenia include the inability of patients to perform some motor-skills-based tasks. They perform motor tasks inefficiently, slower; the movement is broken-down, and patients have an impaired ability to learn from their mistakes and correct them (Malenka et al., 1986). Their motor performance is characterized by perseveration patterns, their ability of behavior change is reduced and sometimes even an inability to finish an action started may be observed (Binder and Goldberg, 1987). Some authors regard tracking eye movement deficits as a marker of vulnerability to schizophrenia (Neuchterlein, 1991). If abnormal tracking eye movements are present, the finding is stable during the course of the illness (irrespective of the stage) and cannot be influenced by classic antipsychotics administration very much. Some studies demonstrated a connection between abnormal



tracking eye movements and underperformance in neuropsychological tests of frontal functions (Levy et al., 1993).

### Intellectual Skills

Intelligence quotient (IQ) may be regarded as a global output characterizing the quality of cognitive functions. IQ scores are less affected by schizophrenia as they depend on skills learned before the onset of the illness (Harvey, 1997).

Experts have recently been returning to the question whether schizophrenia is a dementia in the sense of a progressing intellectual decline or not. Poorer performance on IQ tests during the illness is explained by the effect of specific cognitive function deficits (Sharma and Harvey, 2000); as many as 51% of patients show a decline in premorbid IQ of over 10 points. This drop is due to memory deficit, attention deficit and executive functions deficit. Twenty-three percent of patients have mediocre IQ scores, showing no deterioration. In their case, memory, attention and executive functions deficits are joined by a speech deficit and a perception process deficit. Twenty-nine percent of patients have stationary, average IQ scores—they suffer from attention deficit and executive functions deficit (Weickert et al., 2000).

The study by Weickert et al. (2000) has also shown that intellectual and cognitive functions deficit need not be present in all patients before the onset of the psychosis. The finding supports the fact that in many, but not all, patients, a clinically manifested onset of the illness is followed by a cognitive decline.

The degree to which cognitive processes are influenced by IQ score has been unclear. Sharma found a connection between failure at school and retarded motor development, speech disorders and development of schizophrenia (Tuma and Lenderova, 2001).

### Cognitive Deficit in Schizophrenia—Neuropsychological Studies

It is not the goal of the following chapter to provide a survey of all basic studies concerning cognitive deficit in schizophrenic patients. They are innumerable, and our understanding of the area has been developing constantly. Instead, our goal is rather to point out the stumbling blocks of research in cognitive functions—whether interpretational or terminological.

For the sake of completeness, we will mention several studies focusing on different aspects of cognitive deficit in schizophrenic patients. They will be described briefly, and some specifics to be paid increased attention will be pointed out.

Cuesta, Peralta and Zarzulela (1998) undertook research focused on the connection between duration of schizophrenia and depth of cognitive deficit. The study included 69 patients. Patients were evaluated on the SAPS and SANS scales (Scale for the Assessment of Positive Symptoms, Scale for the Assessment of Negative Symptoms) to determine positive and negative symptoms. Cognitive deficit was tested using an extensive battery including four WAIS subtests (Wechsler Adult Intelligence Scale; Information, Vocabulary, Cubes, Symbols) and WCST (Wisconsin Card Sorting Test). They also used a Spanish neuropsychological battery including a verbal fluency test (animals in one min, words



beginning with P in three min), a test of visual and verbal memory (immediate and delayed recall of geometric shapes and text), and a discrimination test of attention (making out overlapping shapes). Patients were tested after the end of the acute stage of illness. Testing was done in two sessions as a maximum and lasted for not more than two hours. The findings of the study demonstrated a significant connection between duration of the illness and quality of the visuomotor process (TMT A, B, and Symbols) and delayed visual memory (accuracy of recollection of Rey-Osterrieth's complex figure). The longer the duration of the illness, the worse patients performed in these two areas.

Evans et al. (2004) observed cognitive and clinical predictors of success at work among schizophrenic patients. The study included 112 patients, who undertook a neuropsychiatric examination after being enrolled in one or another work scheme. The neuropsychological examination tested the level of learning and memory, attention, information-processing speed and executive functions. The neuropsychological battery included the following tests: California Verbal Learning Test (CVLT—learning a list of words in five attempts, recollection after interference and after delay), The Wisconsin Card Sorting Test (WCST), the Numeric Series subtest from WAIS-III, Symbols from WAIS-III and TMT—parts A and B. Clinical symptoms were assessed on PANSS (Positive and Negative Symptoms Scale). Success at work was monitored at four months after the basic examination, including tests of work success (earnings) and efficiency at work (measured by the Work Behavior Inventory questionnaire, WBI). Negative symptoms, learning and memory and cognitive disorganization correlated with duration of employment and wages. It was verbal learning and memory, together with cognitive disorganization, that proved to be significant predictors of work behavior.

Nathaniel-James et al. (1996) explored the relation between memory deficit and executive functions. They compared a group of 25 schizophrenic patients with 25 healthy subjects. Patients were examined using the following tests: Recognition Memory Test for Words, California Verbal Learning Test (CVLT), Verbal Fluency Test (phonematic version), Wisconsin Card Sorting Test (WCST), and Hayling Sentence Completion Test. Patients showed a significant drop in performance concerning immediate memory and a relatively unchanged recollection after delay. As far as verbal memory and re-identification were concerned, patients performed just as well as the control group. Memory deficit was present disregarding the coding strategy and had no connection to the duration of the illness. Patients also failed in executive functions tests, but a deeper deficit was observed in tests requiring initiation/inhibition of response. The authors conclude their study by saying that specific areas of executive functions (initiation and inhibition of response) seem to contribute to memory deficit.

Weickert et al. (2000) explored the connection between the level of cognitive functions and intellect. They examined 117 patients and 27 healthy controls. The actual level of IQ score was determined using four WAIS-R subtests (Counting, Symbols, Puzzles, and Details); premorbid intellect was assessed using the Reading subtest from WRAT (The Wide Range Achievement Test). The subtest is regarded as a sensitive method for premorbid IQ determination as it is believed that reading skills are something a person acquires prior to the onset of the illness. The neuropsychological battery contained subtests Logical Memory and Visual Memory from WMS-R (Wechsler Memory Scale Revisited), CVLT, Boston Naming Test, Verbal Fluency Test, CPT, WCST, The Benton Line Orientation Test, TMT (A, B) and The Finger Tapping Test.



In 60 patients (51%) who showed an IQ drop of 10 points or more, a deficit of executive functions, memory and attention was recorded. Twenty-eight patients (23%) with both premorbid and current IQ scores below average showed no drop in IQ scores. Patients from this group, however, failed in language and visual information processing, executive functions, memory and attention. Twenty-nine patients (25%) had average IQ scores; they showed no drop in intellectual skills, and their cognitive functions profile was comparable with that of healthy subjects except for the executive area. The authors of the study conclude from their findings that an IQ drop is not a universal characteristic of the illness and that deterioration of executive functions and attention are likely to be core symptoms of schizophrenia, regardless IQ change.

Table 2.

	Cuesta, Peralta and Zarzulela (1998)	Evans et al. (2004)	Nathaniel-James et al. (1995)	Ceskova (1999)	MATRICES (Kern et al., 2004)	Weickert et al. (2000)
CVLT—first attempts	learning		memory			declarative memory
CVLT—recall after interference and delayed recall	secondary verbal memory		memory			
WCST—perseverance errors	executive functioning	executive functioning	executive functioning	test of “frontal functions”		executive functioning and switching
WCST—number of categories completed	executive functioning	executive functioning	executive functioning	insufficiently specific, measures rather generalized deficit		
TMT A	information processing speed and psychomotor speed	visuomotor functioning		visuomotor skills		psychomotor speed
TMT B	executive functioning	visuomotor functioning				
Numeric series (WAIS-III)	short-term memory					
Symbols (WAIS-III)	information processing speed and psychomotor speed					
Rey-Osterrieth’s comprehensive figure		Memory				
Verbal fluency			executive functioning	speech functions	Information processing speed	recall and lexical integrity
Letter-Number Span Test				working memory	working memory	
CPT				attention	attention/vigilance	attention

Since most neuropsychological tests measure several components simultaneously, approaches to interpreting their results differ, too; individual authors stress different parameters of the functions under analysis. Table 2 presents a review of methods used in the above research studies, including methods the authors use to interpret their findings.

**Table 3. Tests of cognitive functioning**

Test Cogn. function	Logical memory	Verbal pair associations	Verbal fluency	R-O figure	TMT A)	Numeric square	Tower of Hanoi	Stroop test (revised version)	WCST
Memory	++ 1)	++ 2)	++ 3)	+4)		++5)	++3)	+3)	++3)
PM			++	+	++	++	++	++	
Speech (verbal fluency, dysarthria, aphasia)	+	+	++					+	
Construction practice				++					
Visuomotor coordination				++	++	++			
Management functions (executive f.)				+			++	+	++
Attention	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Resistance to stress	+	+	+	+	+	+	+	++	+

1) learning, short-term logical memory for auditory stimuli, 2) associative learning, 3) working memory, 4) memory for visual stimuli, 5) learning, memory for visual stimuli, spatial arrangement and movement.

Interpretation of test results is an extremely complicated issue, as most tasks require activating several cognitive areas. Quantitative data processing, moreover, misses information concerning patients and their performance that may otherwise be obtained only through observation and qualitative analysis.

Table 3 provides a list of some diagnostic methods in general use. It shows to what extent the individual methods are sensitive to areas of cognitive deficit (Tuma and Lenderova, 2001).

Although the study of cognitive deficit encompasses much research, there is little consistency among individual findings. We tend to ascribe the fact to the small number of comparative and double-blind studies. Small patient groups are tested, too. The period of monitoring (e.g., of influencing the deficit pharmacotherapeutically or rehabilitatively, its development in time, etc.) is usually relatively short. The study of development of the illness with respect to cognitive deficit is dominated by cross-sectional studies, although research would profit from a higher number of longitudinal ones. Control groups are based on sex, age and achieved education of the subjects as the main criteria, while balancing groups in terms of age, sex and IQ scores seems more useful. Moreover, no universal test battery has been available, as a consequence of which different studies use different examination methods and



nonintegrated terminology. Distinguishing between long-term inpatients and outpatients is given little emphasis, too.

It is, therefore, a challenge for neurocognitive testing to develop an integrated neuropsychological battery and a unified terminology for future use.

### Connections between Cognitive Deficit and Factors of the Illness (Age, Symptoms, Social Integration, Course, etc.)

Cognitive deficit is an important dimension of schizophrenia allowing us to observe certain principles of development over time. It is necessary to further study factors related to the degree of cognitive deficit—such as symptoms of the illness, demographic data, quality of social integration and also the course of the illness itself.

The study of the connection between parameters of cognitive deficit and clinical factors of schizophrenia (especially symptoms) has had unequivocal results, despite the fact that some studies in this area attempt to predict future development of clinical factors from the level of cognitive deficit at the onset of illness or the degree of its change over time.

Not all research did confirm a connection between change of symptomatology of the illness and cognitive deficit (Hoff et al., 2005; Heaton et al., 2001; Sweeney et al., 1991). These studies thus allow us to regard neuropsychological deficit as independent of the characteristics and change of the clinical status, regarding cognitive deficit as a “trait factor” of the illness.

A connection between cognition and symptoms was, conversely, suggested by other studies. Gold et al. (1999) found a connection between negative symptoms of schizophrenia and cognitive performance. Change of negative symptoms over time correlated with change of overall and verbal IQ scores. Performance IQ was in no relation to the symptoms. An improvement of verbal cognition was observed in cases when negative symptoms improved. Neither psychotic nor disorganized symptoms correlated with IQ. The study supports the view that negative symptoms are associated with a more serious course of development of cognitive performance, being linked to the primary cognitive deficit in schizophrenia. Nopoulos et al. (1994), too, found a correlation between the degree of improvement in some neuropsychological indicators and change of clinical symptoms. This concerned namely concentration of attention and inhibition of attention. Since these functions fluctuate over time, imitating clinical symptoms, referring to them as “state factors,” seems useful.

Verdoux (Verdoux et al., 2002) attempted to determine whether an initial memory and executive deficit identified after two years predict worse social integration and clinical development in patients first treated with psychosis (irrespective of the diagnostic category). A worse memory performance proved to represent a greater risk of psychotic symptoms and rehospitalization. All in all, cognitive performance was a better predictor of clinical development than of social integration.

Chen et al. (2005) set out to identify cognitive predictors of a schizophrenic relapse. They found a significant difference between the relapse rate of patients with good compliance to therapy and patients without good compliance. Regression analysis used in checking the degree of compliance subsequently showed that the rate of perseverance errors in Wisconsin Card Sorting Test was a significant predictor of relapse (ratio 2:4). Cognitive flexibility and its impairment, therefore, can be an indicator of a tendency towards relapse. Carlsson et al.



(2006), too, used patients' cognitive performance to predict future development of schizophrenic symptomatology. They found that lower total IQ scores predict negative symptoms within one year.

The relation between response to therapy and cognitive performance was the subject of the study undertaken by Goldstein et al. (2002). They assumed that neurocognitive deficit may predict response to therapy in patients with first-episode schizophrenia. They namely explored the effect of cognition on adjustment of formal thinking deficit. Depending on change in this category, they divided the group into responders and non-responders and compared the subgroups. Compared with the nonresponders, the group of responders proved to be younger at the time of the testing, had a higher verbal IQ scores, higher scores in arithmetic WAIS-R subtests and lower rates of perseverance answers in Wisconsin Card Sorting Test. Responders had higher volumes of the frontal lobe, too. Semantically charged tasks had no connection to the number of responses. The study demonstrated a connection between improvement of formal thinking deficit and executive functions, which supports the hypothesis that the frontal system may play a role in response to therapy aimed at positive psychotic symptoms.

These results open the possibility of predicting different aspects of functional development of schizophrenia based on neurocognitive performance.

#### Visualization Methods for Schizophrenia

The greatest progress in research of cognitive functions is represented by functional visualization methods (functional nuclear magnetic resonance imaging—fMRI, single photon emission computer tomography—SPECT, positron emission tomography—PET, and magnetic resonance spectroscopy—MRS).

Structural magnetic resonance shows, thanks to its higher discrimination, the morphological finding of extended ventricles in schizophrenic patients, which were confirmed using computer tomography (CT) at the end of the 1980s. Nearly 200 MR studies (Hajek, 2002, in Höschl et al., 2002) monitoring cerebral changes in schizophrenic individuals are available. Of this set, 77% of the studies have confirmed an extension of the lateral ventricles, and 67% have confirmed an extension of the third chamber. Most structural abnormalities are locally concentrated in the area of the temporal lobe. Reduction of temporal lobe volume has been found in 62% of 37 studies. Most of the studies, which examined the temporal cortex, found a reduction in the volume of the gyrus temporalis superior, hippocampus, amygdala and gyrus parahippocampalis. Findings in the frontal lobe are somewhat less consistent—some reduction was found in 55% of focused studies. About two-thirds of the work focused on the subcortical structures found variations in the thalamus, corpus callosum, and basal ganglia areas. MRI studies have frequently shown a reduction in gray matter in the brain of schizophrenic patients. The reduction is more extensive in the temporal and prefrontal cortex than in other parts of the brain. MRI also revealed that, although the extension of the cerebral chambers and reduction of the gray matter is present in patients of childhood age and is largely static, in some patients, at least, a progression of the atrophic changes can still occur.

The atrophic changes are not accompanied by gliosis (hypertrophy of supportive cerebral cells that impair the cerebral activity and thus cognitive functions), as might be expected in



cases of degenerative changes taking place during aging. The absence of the glial reaction is, therefore, indirect evidence supporting the theory of early development, in schizophrenia, of pathomorphological changes in the CNS. Structural changes in the brain of schizophrenics have been extensively reviewed by Koukolik (1992). A contrasting approach is offered by psychopathological findings related to schizophrenia in various anatomically localized brain injuries (Table 4) (Tuma and Lenderova, 2001).

Studies involving functional neuroimaging during several different cognitive tasks suggest that schizophrenia is associated with a widespread dysfunction within a network of brain areas involving the frontal and temporal cortex, the hippocampus, and subcortical regions.

Impaired dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) function has been linked with impaired working memory (WM)—the internal representation, maintenance and updating of sensory information—in schizophrenia (Goldman-Rakic et al., 1999). Several recent studies have given new insights into the precise relationships between DLPFC dysfunction and WM performance. DLPFC function may be dependent upon task “difficulty:” during tasks with a low WM load, DLPFC function lies within the normal range and only becomes abnormal when WM load increases and performance becomes less accurate (Carter et al., 1998; Fletcher et al., 1998; Manoach et al., 1999). Although this finding reconciles the divergent results of some previous studies, discrepancies still remain: both decreased (Carter et al., 1998) and increased (Manoach et al., 1999) recruitment of DLPFC have been described during high-load WM tasks, and both right (Carter et al., 1998) and left (Manoach et al., 1999) DLPFC dysfunctions have been documented.

**Table 4. Organic brain injury and the psychopathology relation to schizophrenia (Tuma and Lenderova, 2001)**

Anatomic localization of the lesion	Psychopathology	Reference
frontal lobe- medial part	Catatonic and hebephrenic symptoms; loss of initiative, volitional and intellectual activities, thinking arrests, mutism	Hilbom, 1951  Joseph, 1996
frontal lobe—lateral part (disruption of the frontal-thalamic-neocortical circuits)	information processing disorders, overloading with sensory inputs, confusion, working memory disorders, poverty of speech	Joseph, 1996 Lewis, 1995
nucleus caudatus (disruption of basal ganglia circuits—frontal cortex)	sensory disorders, agitation, hyperactivity or apathy, emotional flattening, catatonic conditions	Joseph, 1996 Spiegel a Szekeley, 1961
temporal lobe	inadequate emotional reactivity, aggressivity, aphasia, paranoia, hallucinations, memory disorders, magical/religious thinking	Crowe a Kuttner, 1991 Trimble a Perez, 1982
amygdala, hippocampus	complex hallucinations, speech/thinking disorders, memory/learning disorders, social-emotional agnosia	Dauphinais et al., 1990 Joseph, 1996



Moreover, deficits on different WM tasks are associated with distinct patterns of dysfunction: for example, WM deficit for words but not tones (Danion et al., 1999) is associated with an impaired recruitment of left inferior frontal cortex (Stevens et al., 1998).

Frontal dysfunction in schizophrenia may be associated with increases responses in distant yet highly connected areas such as the parietal cortex (Fletcher et al., 1998; Curits et al., 1999) and the superior temporal gyrus (Fletcher et al., 1998). Moreover, a recent PET study revealed abnormally high levels of hippocampal blood flow in schizophrenia: patients failed to show a normal modulation of hippocampal activity during word retrieval (Heckers et al., 1998).

There is increasing evidence that three brain regions that make strong connections with the frontal lobe—the thalamus, the striatum, and the cerebellum—are also abnormal in schizophrenia. First, thalamic glucose metabolism during verbal learning is reduced in schizophrenic subjects, primarily in the region of the mediodorsal nucleus (Hazlett et al., 1999). Second, both treated and untreated patient groups show decreased striatal metabolic rates during a verbal learning task (Shihabuddin et al., 1998). Third, studies of verbal learning and story recollection suggest that the cerebellum, via connections with both the DLPFC and the thalamus, is also part of the abnormal circuitry in schizophrenia (Crespo-Facorro et al., 1999; Andreasen et al., 1999).

Recent studies of eye-tracking dysfunction in schizophrenia provide further evidence for the involvement of both frontal and temporal regions (Chen et al., 1999, 1999, 1999; Maruff et al., 1998; Sweeney et al., 1998; Thaker et al., 1998). First, the observed pattern of impaired pursuit eye movements and intact catch-up saccades implicates the frontal eye fields or their efferent or afferent pathways (Sweeney et al., 1998). Second, a series of recent studies has described a motion perception deficit with impaired velocity discrimination, suggesting the involvement of the motion processing area MT (medial temporal area) in the temporal lobe (Chen et al., 1999, 1999, 1999).

In summary, perturbations of brain activity in schizophrenia are not localized to one brain region but to neural networks, primarily involving the frontal and temporal lobes as well as subcortical regions. It has been proposed that the functional connections between these regions may be abnormal in schizophrenia. This hypothesis has been tested using novel statistical approaches. For example, structural equation modeling (path analysis) of a semantic processing study using PET showed differences between schizophrenia and control groups in the neural interactions amongst frontal regions, and between the frontal and temporal regions, and between the frontal lobe and anterior cingulate cortex (Jennings et al., 1998). When PET data from a memory study were analyzed for the effects of one neuronal system over another (so-called effective connectivity analysis), the normal anterior cingulate modulation of frontal-temporal interaction was found to be disrupted in schizophrenia (Fletcher et al., 1999).

An imbalance along the frontal lobe-cerebellum-thalamus axis is interpreted by Andreasen (2000, in Crespo et al., 2000) as a neuronal base for permanent, non-progressing foundation of schizophrenia. The clinical correlate is a failure of the executive (controlling) functions linked with the activity of the prefrontal cortex; and an increase in thalamus/cerebellum activity is compensatory. To describe this proposed basic cognitive disorder in schizophrenia, Andreasen uses the term “cognitive dysmetria” (Hajek, 2002, in Höschl et al., 2002).



Interesting results have been revealed through MRS (magnetic resonance spectroscopy) in schizophrenic patients; this technique allows measurements of phospholipid metabolite concentrations. These metabolites influence the formation and degradation of phospholipid membranes, growth of dendritic spikes and synaptic dentition, among others, which are key processes in brain maturation. *In vivo*, MRS studies find lower concentrations of phosphomonoesters (PME) in the frontal lobes. In early phases of the disease, a concomitant increase in the concentration of phosphodiesterases (PDE), i.e., products of their catabolism, were also found in addition to decreased concentrations of phospholipid membranes (PME) building stones. It seems that in the early stage of schizophrenia, MRS reflects a metabolic disorder of membrane phospholipids in the active phase, which later this process may be burned out. Such findings might be explained by differing maturation of CNS in schizophrenic individuals due to excessive synaptic elimination in the respective area. Some works have also described higher concentrations of PDE in the temporal lobe of schizophrenic patients. The most frequent replicated finding of proton spectroscopy in schizophrenia consists of a decrease in NAA (N-acetylaspartate) in temporal lobes, especially the hippocampus, and most frequently, bilaterally. A decrease in the NAA signal was also described for the frontal lobes. Generally, those findings have been most frequently interpreted as a result of neuronal dysgenesis or degeneration of those areas. In the coming years, there will probably be a trend to incorporate MRS findings into the broader context of neuronal dysfunction in schizophrenia. It appears that, for instance, a reduction of NAA concentration, revealed by SPECT, in the dorsolateral prefrontal cortex is correlated with lower resting dopaminergic activity in the striatum. Additionally, a correlation between NAA reduction in the prefrontal area and negative symptomatology in schizophrenic individuals has been found (Keshavan et al., 2000).

The PET/SPECT examinations of schizophrenia describe a decrease in sagittal, cortical-subcortical, and transversal gradient. Only 50% of the quiet studies (without stressing the patient with a neuropsychological paradigm) have confirmed a reduction in frontal cortex metabolism (hypofrontality). However, nearly all studies have confirmed activation hypofrontality. Frontal hypoactivity is most frequently connected with negative symptoms and psychomotor depletion syndrome. Hallucinations and delusions have been most frequently connected with abnormalities in temporal areas. The disorganized form of schizophrenia, characterized by formal thinking disorders and emotional inadequacy, is primarily connected with increased perfusion of the anterior cingulum (Liddle, 1996). Receptor studies have shown increased density of dopamine D<sub>2</sub> receptors in schizophrenia. However, the presynaptic dopaminergic activity has also been found to be increased, e.g., increased uptake of F-DOPA or increased dopamine release after stimulation with amphetamine. The latest finding is, however, typical only for the exacerbation period; during dwell time, patients do not differ from healthy controls (Laruelle et al., 1999).

In the pathophysiology of cognitive disorders associated with schizophrenia, dysfunction of neurotransmitter systems (e.g., serotonin, excitation amino-acids, GABA, cholinergic system, neuropeptides) also plays a role (Libiger, 1990).

Some genetic studies have also provided evidence that the cognitive deficit seen in schizophrenia is part of the disease. An examination of monozygotic twins, who were discordant for schizophrenia, found that the schizophrenic twin showed significantly poorer cognitive performance (Goldberg, 1990, 1993a; Preiss, 1992). Bermann et al. (1992) found disruption of regional cerebral perfusion in the prefrontal area, in affected monozygotic twins,



during test tasks requiring activity in this part of the cortex. No reduction in perfusion was observed in healthy siblings.

Egan et al. (2001) found that the polymorphism of the gene for enzyme catechol-O-methyl-transferase (COMT) is related to dopaminergic activity in the area of the prefrontal cortex and its functions, especially working memory. The COMT val allele is found more frequently in schizophrenic patients and is linked to a reduction in dopaminergic activity in the prefrontal cortex, especially in COMT val homozygotes. The reduced dopaminergic activity correlates with impaired performance.

#### 4. Measurement of Cognitive Function

Recent proposals for inclusion of cognitive deficit in diagnostic indications of schizophrenia have occurred; e.g., Lewis (2004) suggested including a decrease in cognitive performance to the diagnostic B-criterion, which includes a reference to a reduction of efficiency in the areas of work, interpersonal relations, and patient self-care. Specifically, he suggests that cognitive dysfunction be defined as a deficit in at least two of the three cognitive areas: attention or vigilance (maintained attention), memory and executive functions.

##### Test Methods

Quality of attention may be assessed by a series of cognitive tests—the effect of attention on cognitive performance can, strictly speaking, never be isolated. Tests with greater sensitivity to attention disorders include: CPT (Continuous Performance Test), N-back test, Bourdon test, and the subtest Symbols from WAIS-R.

Examination methods are used to determine the quality of working memory, represented by the Verbal Fluency Test (FAS; phonematic and semantic version) and the Design Fluency Test, in which perseverance within a single category is considered to be an indicator of a working memory disorder. Other working memory tests include repetition of numbers in reverse order (Digit Span test of WMS or WAIS-R), Wisconsin Card Sorting Test—a disorder of the working memory is primarily manifested as a failure to complete the task—various alternatives to the “tower tasks” include the Tower of London, Tower of Hanoi, Trail Making Test B and N-back Test.

Examination of the short-term memory is mostly aimed at determination of capacity and quality in several modalities. We concentrated on variability of performance, based on the method of recall—we monitored free recall, cued recall and recognition, paid attention to the influence of input type (verbal or non-verbal, auditory or visual) and the effect of length of retention (immediate or remote recall). Standard, short-term memory examinations, e.g., subtests of the Wechsler Memory Scale, California Verbal Learning Test (CVLT), Rey-Osterrieth Complex Figure, and others, were used. The non-verbal tests of auditory memory included the Seashore Tonal Memory Test (Seashore et al., 1960). In this test, the patient should distinguish between tones that mark off two compared melodies (three to five tones) in a total of 30 paired melodies.



Methods used to examine executive functions included the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Tower of Hanoi, London, and Stroop test—an alternative of interference of a word and a color (Stroop Color Word Interference Test)—Test of Verbal Fluency (“FAS”) and (Trail Making Test B). Each of the executive functions tests is aimed at a specific aspect of the neuropsychological area. WCST primarily measures concept-making, sensible flexible changes of strategy depending on feedback, ability of inhibition, abstraction and working memory. The more specific “tower tests” engage motor abilities, planning, fragmentation of long-term goals into individual steps and inhibition. The Stroop test, especially interference of a word and a color, requires a strong ability to inhibit automatic responses. The Trail Making Test B, on the other hand, puts a high demand on the ability to switch between attention and working memory.

Interpretation of the performance in tests of verbal fluency is a bit questionable. Generally, the test is considered a so-called prefrontal test, i.e., a tool that is sensitive to the function of the prefrontal brain area. We used either the phonematic or categorical version. However, patient performance is influenced by several factors, by the size of their vocabulary (i.e., also long-term memory) and the ability to search for proper words from their lexical reserve, and also recall ability and recall strategy. The test also places a demand on working memory; the patient must momentarily keep the words they have already listed in working memory in order to avoid repetition. However, this means they must suppress the answers that suggest themselves but that have already been used. Therefore, the test employs long-term memory, working memory, verbal fluency and executive functions (selection of strategy and inhibition). It turns out that while selecting words from the lexical reserve, the prefrontal lobe is activated, while recall from the lexical reserve tends to be limited to the temporal parts of the brain.

The difficulties in examination of cognitive functions in schizophrenic patients are not related to a lack of testing methods, but instead to questionable and often reductionist interpretations of patient performance. The communication between individual psychologists and sites is also complicated by inconsistent terminology used in the description of cognitive profiles. Another problem is associated with the wide spectrum of tests used and an unwillingness to accept the need for retesting using the same diagnostic tools. Also, in order to achieve a meaningful examination, it is important to determine the level of anxiety present in the patient prior to testing. Excessive anxiety may decrease the validity of the examination. Last but not least, we recommend focusing on the practical deficit-related impacts on the patient’s everyday life.

## 5. Temporal Development of Cognitive Deficit

The study of the development of cognitive deficit over the period of duration of schizophrenia has been an important research area. Researchers are trying to find an answer to the question whether cognitive deficit in schizophrenic patients deteriorates, improves or remains stable in the course of the illness.

Change in cognitive deficit over time has been studied since Kraepelin, who regarded schizophrenia as a degenerative illness accompanied by a necessary decline of cognitive functions. On the other hand, Bleuler demonstrated on a big group of schizophrenic patients



that the level of deterioration was only very mild in most of them, and the patients were able to engage in work activity (Kurtz et al., 2005). These two views have persisted until the present day. Schizophrenia is, on the one hand, being regarded as a degenerative neuropsychiatric illness characterized by a long, progressing, symptomatic, neurocognitive and psychosocial decline. The opposing view, however, presents schizophrenia as an illness characterized by neurocognitive deficit manifested at the beginning of its development and remaining more or less stable and without progression. So-called static encephalopathy is being referred to (Kurtz et al., 2005).

Both these views are reflected in research. Recent findings generally seem to support the hypothesis of static encephalopathy.

Cognitive deficit is present during the first schizophrenic episode already, remaining more or less stable later on, and persisting as long as the illness lasts (Gold et al., 1999; Ceskova et al., 1999). According to less recent studies, cognitive deficit deepens in states of acute exacerbation; cognitive functions are, however, largely not restored to a premorbid level in clinical remission (Sharma and Harvey, 2000). The persistent character of cognitive deficit after clinical symptoms of the illness abating was manifested by Goldberg et al. (1993). The authors observed a group of schizophrenic patients treated with clozapine. Their schizophrenic symptoms were reduced after 15 months, but cognitive functions did not improve. This persisting cognitive functions deficit was in the background of patients' inability of adequate social adaptation despite the fact that clinical symptoms were already gone.

Hyde et al. (1994) demonstrated in their cross-sectional study that intellectual functions do not show any marked drop in schizophrenic patients during their illness. A longitudinal study by Heaton (Heaton et al., 2001), also confirmed the stability of neuropsychological functions in schizophrenic outpatients over a period of three years. The group of patients with schizophrenia had a test-retest reliability and neuropsychological stability comparable to the control group both during short-term (1.6 year on average) and long-term (five years on average) observation. Sweeney (Sweeney et al., 1991) demonstrated by his research that in schizophrenic patients, along with stability in time of the neuropsychological deficit, an improvement of certain neuropsychological functions can be observed, too. In many patients, this improvement resulted in a test performance within the norm.

Rund's analysis (Rund et al., 1998) of longitudinal studies lasting for at least one year and mapping development of neurocognitive deficit in schizophrenic patients clearly demonstrated that cognitive deficit is relatively stable for a long period of time, and no cognitive functions' decline occurs in the course of the illness.

In contrast to that, Kurtz et al. (2005) found in their analysis of longitudinal studies dealing with temporal development of neurocognitive deficit in schizophrenic patients that the development of cognitive deficit may involve two different trajectories and that stability of cognitive deficit is not a general phenomenon. One of the two trends was typical of patients with a more favorable course of development of the illness (community-dwelling outpatients). In these patients, the level of cognitive functions remained the same throughout the illness. A potential amount of deterioration was consistent with deterioration of cognitive functions during normal aging. In some parameters (such as IQ), patients even improved—sometimes even after a period of 5 years. The findings were comparable for groups of patients experiencing their first episode of schizophrenia and chronic patients. The other, opposing trend was found in research focusing on middle-aged patients and elderly patients in



institutional treatment. Their parameters of cognitive performance clearly indicated deterioration over the period of observation. The identification of these two differing trends in development of cognitive functions may, according to the author, suggest that different pathophysiological mechanisms may be manifested in different stages of schizophrenia. The study also showed that the hypothesis of static encephalopathy is not fully valid for development of cognitive deficit in schizophrenia and that other factors of this heterogeneous illness must be taken into account.

In a comparison of findings of studies dealing with the development of cognitive deficit solely in patients with first-episode schizophrenia (or those who were ill for a short time only), the findings were more consistent and confirmed that cognitive deficit is stabilized in time.

Hoff and his team (Hoff et al., 1999) demonstrated in their longitudinal research of patients with first-episode schizophrenia a relative stability of neuropsychological functions after four to five years from the onset of the illness. The degree of improvement was, however, smaller compared with the group of controls. The same observation was carried out after a period of 10 years (Hoff et al., 2005). No difference between the patients and the control group as to change of cognitive functions during the interval was detected either. In none of the tests did patients deteriorate more significantly than the group of controls.

Similar results and, moreover, an improvement over time were identified in other studies of patients with first-episode schizophrenia. Gold (Gold et al., 1999) found that the cognitive performance of a group of young patients treated with neuroleptics did not deteriorate and was even capable of improving. Nopoulos (Nopoulos et al., 1994), too, demonstrated that cognitive functions remained stable in most domains. A significant improvement was observed in tests of overall attention and response inhibition. Addington et al. (2005) identified several significant improvements of cognitive functions over the period of two years comparable with improvement in the control group.

These findings entitle us to expect cognitive performance to be stable or mildly improve in first-episode schizophrenia.

## 6. Proposal of Examination

The neuropsychological assessment of cognitive functions in schizophrenic patients is complex for several reasons. No diagnostic method that could separately evaluate single cognitive or intellectual functions is available. Each examination also involves a relationship between the patient and the investigator and the level of anxiety connected with the testing situation; quality of attention, as well as other variables, also actively intervenes. For instance, it is difficult to isolate the memory level, quality of attention and executive functions using memory tests. Because of this, most interpretations of test results are necessarily reductionist in nature. The most frequent questions we ask ourselves while examining schizophrenic patients include:

- Is there a neuropsychological deficit present? What is its character and extent?
- Which cognitive domains have been maintained?
- What effect has psychopharmacotherapy had on cognitive functions?



- Is the cognitive deficit developing progressively or is it stationary?
- To what extent and in which ways is the cognitive deficit influencing the social skills and quality of life of the patient?
- Which type of rehabilitation would be beneficial for the patient?

The clinical examination offers a scale of diagnostic opportunities. If we want to determine the individual cognitive profile of the patient in detail, his “weak,” and “strong” points, it is useful to flexibly adapt the examination to relevant needs and intentions. This is especially true when our objective is to establish an individual plan of rehabilitation. There are many diagnostic methods suitable for examination of cognitive functions. A relatively comprehensive survey of the neuropsychological methods is given by Lezak (1995) in her book *Neuropsychological Assessment*. However, for research purposes, it is desirable to form a unified protocol for psychological examinations. MATRICS—Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia, an initiative of leading scientists dealing with cognitive affection in schizophrenic patients and its treatment, gives seven cognitive areas that are specific for schizophrenia (Kern et al., 2004): a) attention / vigilance, b) speed of information processing, c) working memory, d) verbal learning and memory, e) visual learning and memory, f) logical thinking and problem solving, and g) social cognition. The contemporary trend is towards creation of a neuropsychological battery of tests that could allow for a unified, adequately timed, exacting (lasting minimally 60 and maximally 120 minutes) examination aimed specifically at sensitive areas of the neurocognitive affection and fulfilling basic criteria for standardization. Such a battery should comply with requirements for test-retest reliability—offer an alternative form of examination and fulfill criteria of functional output prediction (i.e., influence of the cognitive deficit on “routine” functioning of the patient). It is still being considered whether computerized versions of the tests, or tests of the “pencil-paper” variety should be preferred. Computerized tests are easier for the psychologists—most of programs offer data processing as well, and thus their use is less time-consuming. However, for some patients, any contact with computers is too demanding and may negatively influence their test performance. In addition, computerized examinations lack direct contact between the test administrator and patient, which precludes any qualitative assessment of the patient’s performance. MATRICS suggests the creation of a test battery that can also be administered by psychiatrists and nurses and recommends, in such cases, a two-day administrators’ internship.

The MATRICS group has prepared a proposal for a battery for clinical purposes ([www.matrics.ucla.edu](http://www.matrics.ucla.edu), adapted according to Preiss, 2005)—see Table 5:

**Table 5. Proposal of the MATRICS initiative, we enumerate methods which were best assessed by experts for respective area**

Area of cognitive functions	Recommended tool (test)
Working memory	Letter Number Span (verbal) Spatial memory (from WMSIII)
Attention/vigilance	CPT-IP (Continuous Performance Test-Identical Pairs)
Verbal learning and memory	Hopkins Verbal Learning Test
Visual learning and memory	BVMT—Brief Visuospatial Memory Test
Reasoning and problem solving	Neuropsychological Assessment Battery—Mazes
Rate of information processing	Verbal fluency—category (Category Fluency)



## 7. Rehabilitation and Psychotherapy

The care for schizophrenic patients should integrate biological and psychological approaches. Although one therapeutic method for cognitive deficits involves treatment with modern antipsychotic drugs, the number of studies demonstrating their effectiveness is still insufficient. In the rehabilitation care of the schizophrenic patients, emphasis is put on the area of information processing, attention, memory, and the executive component. Although it has been found again and again that the rate of disruption of cognitive functions is reflected in the quality of social functioning of patients, therefore, treatment shouldn't be directed solely toward a remedy of the cognitive deficit. It appears that an appreciable part of stigmatization of schizophrenic patients is caused by persistent negative symptoms. When families of schizophrenic patients were questioned regarding what they considered to be the most troubling aspects of the patient's diseases, more than 85% of respondents cited loss of friends, hobbies, and lack of interest in what was happening around them (Runions and Prudo, 1983). Other negative symptoms include: poverty of speech, apathy, lack of motivation, emotional flattening and attention disorders (Andreasen and Olsen, 1982); a connection between negative symptoms and cognitive deficits has been found in some studies (Aleman et al., 1999, Braff et al., 1991, Buchanon et al. 1994). Neurocognitive deficits influence the successfulness of rehabilitation procedures (Green, 1996)—e.g., it was found that it was not the nature of the symptoms, but, more precisely, the seriousness of the cognitive affection that was the determining element for practicing of social skills—specifically, the executive functions, verbal memory and attention (McKee, 1997).

Smith et al. (1999) examined efficiency of two therapeutic approaches: training of skills and supportive psychotherapy. A total 32 patients with chronic psychotic disease, randomized in two groups, took part in the study. The first group was trained in skills; the training primarily utilized behavioral techniques, aimed at the ability to identify the risk factors, identify symptoms and effects of drugs and plan activities. The training consisted of 16 meetings carried out five times weekly for 60 minutes. The control group of the patients also came daily and took part in supportive group therapy, which involved discussions about problems the patients' faced during their daily routine. Both prior to the therapy and after it, the patients were examined with a battery of tests, covering both positive/negative symptoms, and a questionnaire that identified the rate of reintegration (social skills) of the patients and tests of attention, executive functions, and verbal memory. All three measured cognitive areas (most significantly verbal memory) correlated with the rate of therapeutic efficiency. The patients who were involved in the training program, showed a marked improvement in their social skills in comparison to patients under supportive therapy.

For now, combined treatment comprising pharmacotherapy, psycho-education, training of social skills and cognitive training seems to be effective. In this sense, H. D. Brenner's Integrated Psychotherapeutical Program (IPT) is the most elaborate program and, from the point of view of its effect, the most efficient one. It is concentrated on cognitive training, improvement of social perception and competence, increasing verbal communication abilities and solving interpersonal situations. In the area of cognitive rehabilitation, training is primarily focused on attention quality (targeted, selective attention and its switching), capability to develop and, depending on changing conditions, reevaluate strategic concepts leading to certain objectives and the ability to recall the concept (thus it is a development of



abstract reasoning). In other IPT programs, patients are encouraged to improve skills in analyzing information (to be able to distinguish between relevant and irrelevant inputs), learn to view social situations from various angles, improve their conversation abilities, try to define behavioral objectives and choose successive steps to reach them. The efficiency of such an approach has been confirmed by many studies (Brenner et al., 1996). However, there remains a question regarding the success of the training effect over time. The longest period, during which the positive effects of IPT were monitored, has been 18 months (Brenner, 1996).

In contrast to the quite encouraging IPT results, the Goldberg (1987) plan to rehabilitate cognitive functions through training at solving the Wisconsin Card Sorting Test seems to be at an impasse. Studies (e.g., Delahunty et al., 1993) have shown that only through clear structuring of the task and specific instructions to the patient, was it possible to improve the patient's performance on the WCST.

Recently, computer programs have attracted the interest of therapists dealing with cognitive rehabilitation. The advantage of such a therapeutic approach is related to the complexity of the administered tasks, quality, and precise immediate feedback, often higher motivation of patients regarding their performance, flexibility of reaction to the performance and mistakes and the ability to store and process data (Rodriguez et al., 2002). Computerized rehabilitation may be carried out both in groups and individually, with a focus on specific or global deficits. Examples of these types of programs include Cognitive Enhancement Therapy (CET; Hogarty a Flesher, 1999), a technique combining interactive software and social training in groups, Cognitive Remediation Program (Vauth et al., 2000) and the Bracy PSS CogReHab program (Bracy, 1986). Despite the attractiveness of the computer programs, their efficacy is still debatable. Actually, one question remains regarding the effectiveness of isolating and rehabilitating a single cognitive domain; can the patient utilized the acquired skill in common daily activities, and to what extent does the therapeutic effect persist without additional training and revision. Although some programs are interactive (i.e., they offer feedback and motivational support to the patient), they are no substitute normal interpersonal contact. Despite these issues, it is an approach that may prove to be effective as we gain more experience with it.

Suslow et al. (2001) carried out a meta-analysis of nine studies monitoring efficacy of cognitive functions rehabilitation in schizophrenic patients. Of the nine studies, five studies were based on computerized rehabilitation and four studies included training using a pencil-paper method. Despite inconsistencies in rehabilitation procedures, it was shown that in 15 of 35 observed variables, which served as an index of efficacy, significant improvement occurred.

Although the results of research monitoring the efficacy of computerized rehabilitation are quite inconsistent, it seems that a certain rate of efficiency is now conclusive (review, Wykes, 2000). They are also two case reports demonstrating that rehabilitation of cognitive functions in schizophrenic patients may improve brain perfusion (Wykes, 1998).

So far, rehabilitation of cognitive functions has attracted relatively low attention. In addition, results from available studies are inconsistent, especially taking into account the view regarding the character of effective training. The question of duration of the therapeutic effect and its influence on common daily activities of patients has also not yet been answered. An ideal way to remedy the neuropsychological deficit seems to consist of a combination of pharmacotherapy, education, cognitive functions training, and social skills training.



Computerized training programs represent a relatively young, and so far unexplored, area of cognitive rehabilitation.

## Conclusion

Cognitive deficit is considered one of the primary symptoms of schizophrenia; it affects approximately 40 to 60% of patients. The most disrupted cognitive processes include information processing, attention, memory, and executive functions. Again and again disorders of all memory types have been found; with the exception of procedural memory. However, so far the mechanism for memory deficits is not clear. It is speculated to be related to the influence of a reduced ability to select important inputs from among unimportant ones, the effect of attention and contextual reasoning disorders and problems in creating strategies which can provide recall of stored material. The dysexecutive syndrome is primarily manifested by disrupted ability to plan and change strategies based on changes in surrounding conditions. Both focused and divided and intermittent attention is usually disrupted.

Cognitive performance usually decreases after the first episode of disease; the deficit of cognitive functions are stable over time and are relatively independent of clinical symptoms associated with the disease.

The development of the imaging methods allows research into the neuro-anatomical correlates of cognitive deficits. Structural changes in the area of frontal and temporal lobe and extension of the ventricular system have been repeatedly found.

Examination of cognitive functions is complicated for many reasons. It is difficult to isolate individual cognitive domains; in addition, there is no unified test battery and terminological consensus that could facilitate interpretation of examination results and communication between clinics.

Therapy for schizophrenic patients should integrate pharmacological intervention, education, training of social skills and cognitive training. Also, computerized rehabilitation is available, although its efficiency has not been clearly proven yet.

Cognitive dysfunction significantly influences social competence of patients, their labor performance, and quality of life.

Future progress in research into the neuropsychological consequences of schizophrenia may help to prevent and diagnose the disease and find new efficient therapeutic treatments for schizophrenia.

## References

- Addington J, Addington D, Maticka-Tyndale E. Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Res.* 1991;5:123-134.
- Alleman A, Hijman R, de Haan EHF, Kahn S. Memory Impairment in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Am. J. Psychiatry* 1999;156: 1358-1366.
- Andreassen NC, Olsen S. Negative and positive schizophrenia: definition and validation. *Arch. Gen. Psychiatry* 1982;39:789-794.



- Andreasen NC, Rezaei K, Allinger R, Swayze HVW, Flaum M, Kirchner P, Cohen G, O'Leary D. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1992;49:943-958.
- Asarnow RF. Neurocognitive impairments in schizophrenia: a piece of the epigenetic puzzle. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 1999;8(Suppl 1):15-18.
- Aylward E, Walker E, Bettes B. Intelligence in schizophrenia: meta analysis of the research. *Schizophr. Bull.* 1984;10:430-459.
- Bedwell JS, Keller B, Smith AK, Hamburger S, Kumra S, Rapoport JL. Why does postpsychotic IQ decline in childhood-onset schizophrenia? *Am. J. Psychiatry* 1999;156:1996-1997.
- Berman KF, Torrey EF, Daniel DG, Weinberger DR. Regional cerebral blood flow in monozygotic twins discordant and concordant for schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992;49:927-934.
- Bleuler E. Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Franz Deuticke, Wien, 1911: 420.
- Borison RL. The role of cognition in the risk-benefit and safety analysis of antipsychotic medication. *Acta Psychiatry Scand* 1996;94:5-11.
- Bracy OL. Cognitive rehabilitation: a process approach. *Cogn Rehabil* 1986;4:10-17. In: Rodriguez M, Mohr P, Preiss M. Program počítačové rehabilitace kognitivních funkcí u schizofrenie. *Psychiatrie* 2002;6(Suppl.4):42-45.
- Braff DL, Heaton R, Kuck J et al. The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. *Arch. Gen. Psychiatry* 1991;48:891-898.
- Brenner HD, Hirsbrunner A, Heimberg A. Integrated Psychological Therapy Program: Training in Cognitive and Social Skills for Schizophrenic Patients. In: Corrigan PW and Yudofsky SC. Cognitive Rehabilitation for Neuropsychiatric Disorders. American Psychiatric Press 1996,459.
- Buchanan RW, Strauss ME, Kirkpatrick B et al. Neuropsychological impairments in deficit vs. nondéficit forms of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1994;51:804-811.
- Bustini M, Stratta P, Daneluzzo E, Pollice R, Prosperini P, Rossi A. Tower of Hanoi and WCST performance in schizophrenia: problem-solving capacity and clinical correlates. *Journal of Psychiatric Research* 1999; 33: 285-290.
- Calev A. Neuropsychological functions in psychiatric disorders. *American Psychiatric Press* 1999;2:33-66.
- Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Taylor A, Murray RM, Poulton R. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:449-456.
- Cirillo MA, Seidman LJ. Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychology Review* 2003; 13: 43-77.
- Cohen MR. Nejčastější psychické poruchy v klinické praxi. Portál, Praha, 2002.
- Cornblatt BA, Keilp JG. Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bull.* 1994;20:31-46.
- Cornblatt B, Obuchowski M, Roberts S, Pollack S, Erlenmeyer-Kimling L. Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Dev. Psychopatol.* 1999; 11: 487-508.



- Crespo-Facorro B, Kim JJ, Andreasen NC, O'Leary DS, Magnotta V. Regional frontal abnormalities in schizophrenia: A quantitative grey matter volume and cortical surface size study. *Biological Psychiatry* 2000;48:110-119.
- Crow TJ, Done DJ, Sacker A. Childhood precursors of psychosis as clues to its evolutionary origins. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 1995;245:61-69.
- Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A. Illness duration and neuropsychological impairments in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1998;33:141-150.
- Češková E. Kognitivní dysfunkce u schizofrenie. *Č.S. Psychiat* 1995;5:278-287.
- Češková E, Drybčák P, Hrobař P, Lorenc M, Sedláková H, Špaček J. Význam biologických markerů v diagnostice a predikci výsledků akutní léčby. *Čes Slov Psychiatrie* 1998;94:245-251.
- Češková E, Špaček J, Šindelářová M. Kognitivní dysfunkce a efekt léčby u schizofrenní poruchy. *Československá Psychologie* 1999;43:527-535.
- Dauphinais ID, DeLisi LE, Crow TJ, Alexandropoulos K, Colter N, Tuma I, Gershon ES. Reduction in temporal lobe size in siblings with schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Psychiat. Res.* 1990;35:137-147.
- Docherty NM, Hawkins KA, Hoffmen RE, Quinlin DM, Rakfeldt J, Sledge WH. Working memory, attention and communication disturbances in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 1996;105:212-219.
- Delahunty A, Morice R, Frost B. Specific cognitive flexibility rehabilitation in schizophrenia. *Psychol. Med.* 1993;23:221-227.
- Dudek SZ, Kolivakis T. Stability of intellect and personality in schizophrenia. *Can. J. Psychiatry* 1983;28:2-7.
- Feinstein A, Goldberg TE, Nowlin B, Winberger DR. Types characteristics of remote memory impairment in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1998;30:155-163.
- Friedman JI, Harvey PD, Coleman T, Moriarty PJ, Bowie Ch, Parella M, White L, Adler D, Davis KL. Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: A comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *Am. J. Psychiatry* 2001;158:1441-1448.
- Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicot JH, Mazzanti CHM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR. Effect of COMT Val108/158Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2001;98:6917-6922.
- Evans JD, Bond GR, Meyer PS, Won Kim H, Lysaker PH, Gibson PJ, Tunis S. Cognitive and clinical predictors of success in vocational rehabilitation in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2004;70:331-342.
- Frith CD, Leary J, Cahill C, Johnstone EC. Performance on psychological tests: demographic and clinical correlates of the results of these tests. In: Johnstone EC (ed) Disabilities and circumstances of schizophrenic patients: A follow-up study. *Br. J. Psychiatry* 1991;159(Suppl 13):26-29.
- Fucetola R, Seidman LJ, Kremen WS, Faraone SV, Goldstein JM, Tsuang MT. Age and neuropsychological function in schizophrenia: A decline in executive abilities beyond that observed in healthy volunteers. *Biol. Psychiatry* 2000;48:137-146.
- Gold S, Arndt S, Nopoulos P, O'Leary DS, Andreasen NC. Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1999;156:1342-1348.



- Gold JM, Randolph C, Carpenter CJ. The performance of patients with schizophrenia on the Wechsler Memory Scale—Revised. *Clinical Neuropsychologist* 1992;6: 367-230.
- Gold JM, Randolph C, Carpenter CJ, Goldberg TE, Weinberger DR. Forms of memory failure in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 1992;101:487-494.
- Gold J.M. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2004; 72: 21-28.
- Goldberg TE, Gold JM. Neurocognitive deficits in schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger DR. Schizophrenia. Blackwell Science Ltd 1995,146-162.
- Goldberg TE, Torrey EF, Gold JM, Ragland JD, Bigelow LB, Weinberger DR. Learning and memory in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Psychological Medicine* 1993a;23:71-85.
- Goldberg TE, Ragland JD, Torrey EF. Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Archive of Genetic Psychiatry* 1990;47:1066-1072.
- Goldberg TE, Gold JM, Greenberg J, Griffin S, Schultz SC, Pickar D. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *American Journal of Psychiatry* 1993b;150:1355-1362.
- Goldberg TE, Weinberger DR, Berman KF, Pliskin NH, Podd MH. Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:1008-1014. In: Rodriguez M, Mohr P, Preiss M. Program počítačové rehabilitace kognitivních funkcí u schizofrenie. *Psychiatrie* 2002;6(Suppl.4): 42-45.
- Goldberg TE, Saint-Cyr JA, Weinberger DR. Assessment of procedural learning and problem-solving in schizophrenic patients by Tower of Hanoi tasks. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 1990;2:165-173.
- Goldman RS, Axelrod BN, Tompkins LM. Effect of instructional cues on schizophrenic patient's performance on Wisconsin Card Sorting Test. *Am. J. Psychiatry.* 1992; 149: 1718-1722.
- Goldsmat LA, Barros J, Schwartz BJ et al. Neuropsychological correlates of schizophrenia. *Psychiatr. Ann.* 1993; 23: 151-157.
- Goldstein G, Shemansky WJ. Influences on cognitive heterogeneity in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1995;18:59-69.
- Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am. J. Psychiatry* 1996;153:321-330.
- Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr. Bull.* 2000;26:119-136.
- Hájek T, Španiel F. Protonová rezonanční spektroskopie v psychiatrii. *Psychiatrie* 2000;4: 116-119.
- Hanuš H, et al. Speciální psychiatrie. Karolinum, Praha, 2000.
- Hartl P, Hartlová H. Psychologický slovník. Portál, Praha, 2000.
- Harvey P. Cognitive Function in patients with schizophrenia. Report from a roundtable meeting of experts in cognitive dysfunction in schizophrenia, Budapest, Hungary, September 1997.
- Heaton RK, Gladsjo JA, Palmer BW, Kuck J, Marcotte TD, Jeste DV. Stability and course of neuropsychological deficit in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 2001;58: 24-32.
- Heaton R, Paulsen JS, McAdams LA, Kuck J, Zisook S, Braff D et al. Neuropsychological deficits in individuals with schizophrenia: Relation to age, chronicity, and dementia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1994;51:469-476.



- Hijman R. Memory processes and memory systems: fractionation of human memory. *Neurosci. Res. Commun.* 1996; 19: 189-196.
- Hilbom E. Schizophrenia-like psychoses after brain trauma. *Acta Psych* 1951;60:36-47.
- Hogarty GE, Flesher S. Practice principles of cognitive enhancement therapy for schizophrenia. *Schizophr. Bull* 1999;25:693-708.
- Horan WP, Goldstein G. A retrospective study of premorbid ability aging differences in cognitive clusters of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2003;118:209-221.
- Höschl C, Libiger J, Švestka J. (Eds.). *Psychiatrie*. Tigris, Praha, 2002.
- Huag JO. Pneumoencephalographic studies in mental disease. *Acta Psychiatr Scand* 1962;38(suppl):1-114.
- Huron C, Danion JM, Giacomony F, Grange D, Robert P, Rizzo L. Impairment of recognition memory with, but not without conscious recollection in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1995;152:1737-1742.
- Chen RYL, Chen EYH, Chan ChKY, Lam LCW, Felice LM. Verbal fluency in schizophrenia: reduction in semantic store. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2000; 34: 43-48.
- Jacobi W, Winkler H. Encephalographische studien an chronisch schizophrenen. *Arch. Psychiatr Nervenkr* 1927;81:299-332.
- Javitt DC, Liederman E, Cienfuegos A, Shelley AM. Panmodal processing imprecision as a basis for dysfunction of transient memory storage systems in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1999; 25: 763-775.
- Jeste DV, Twamley EW, Eyler Zorrilla LT, Golshan S, Patterson TL, Palmer BW. Aging and outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:336-343.
- Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Stevens J, Kreef L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 1976;2:924-926.
- Jones P, Rodgers B, Murray M. Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 1994;344:1398-1402.
- Joseph R. Neuropsychiatry, neuropsychology, and clinical neuroscience. Emotion, evolution, cognition, language, memory, brain damage, and abnormal behavior. Williams and Wilkinson, 1996: 864.
- Joyce EM, Collinson SL, Crichton P. Verbal fluency in schizophrenia: relationship with executive function, semantic memory and clinical alogia. *Psychological Medicine* 1996; 26: 39-49.
- Keefe RS. Working memory dysfunction and its relevance to schizophrenia. In: Sharma T, Harvey P, (Eds) *Cognition in schizophrenia*. Oxford University Press, Oxford 2000: 16-50.
- Kern RS, Green MF, Nuechterlein KH, Deng Bi-Hong. NIMH-MATRICES survey on assessment of neurocognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2004; 72: 11-19.
- Keshavan MS, Stanley YA, Pettegrew, JW. Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: methodological issues and findings-part II. *Biol. Psychiatry* 2000;48:369-380.
- Koukolík F. Strukturální změny mozku při schizofrenii a afektivních psychózách. *Čs Psychiatrie* 1992;88:307-315.
- Kuffner K. *Psychiatrie pro studium i praktickou potřebu lékaře*. Bursík a Kohout, Praha, 1897:274-279.
- Kulišťák P. *Neuropsychologie*. Portál, Praha, 2003.



- Laruelle M, Abi-Dargam A. Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *J. Psychopharmacol.* 1999;13:358-371.
- Lewis DA. Neural circuitry of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1995;52:269-272.
- Lezak MD. Neuropsychological Assessment. Oxford University Press, Oxford, 1995.
- Lezak MD. Neuropsychological Assessment (4th ed.). Oxford University Press, New York, 2004.
- Libiger J. Schizofrenní poruchy. In Höschl et al. (Eds) Psychiatrie. Tigris, Praha, 2002.
- Libiger J. Schizofrenie. Psychiatrické centrum Praha, Praha, 1990.
- Libiger J. Vyšetření regionální mozkové perfuze pomocí jednofotonové emisní tomografie (SPECT) v psychiatrii. *Psychiatrie* 1997;1:3-9.
- Liddle PF. Functional brain imaging in schizophrenia. In: Lewis S, Higgins, N. *Brain Imaging in Psychiatry*. Blackwell Science, Oxford, 1996.
- Liu SK, Chiu CH, Chang CH, Hwang TJ, Hwu HG, Chen WJ. Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. *American Journal of Psychiatry* 2002;159:975-982.
- Lysaker P, Bell M, Beam-Goulet J. Insight and cognitive impairment in schizophrenia. Performance on repeated administrations of the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1995;182:656-660.
- Maher BA, Manschreck TC, Woods BT, Yurgelun-Todd DA, Tsuang MT. Frontal brain volume and context effects in short-term recall in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 144-150. In: Cirillo MA, Seidman LJ. Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychology Review* 2003;13:43-77.
- Malenka RC, Angel RW, Thiemann S. Central error correcting behavior in schizophrenia and depression. *Biological Psychiatry* 1986;21:263-273.
- MATRICES ([www.matrices.ucla.edu](http://www.matrices.ucla.edu)).
- McGlashan TH, Hoffman RE. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000;57:637-648.
- McKee M, Hull JW, Smith TE. Cognitive and symptom correlates of participation in social skills training groups. *Schizophr. Res.* 1997;23:223-229.
- McKenna PJ, Tamlyn D, Lund CE, Mortimer AM, Hammond S, Baddeley AD. Amnesic syndrome in schizophrenia. *Psychological Medicine* 1990;20: 967-972 In: Hirsch SR, Weinberger DR. *Schizophrenia*. Blackwell Science Ltd, 1995:146-162.
- Mockler D, Riordan J, Sharma T. Memory and intellectual deficits do not decline with age in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1997;26:1-7.
- Mohr P. Deficitní syndrom ve schizofrenii: přehled. *Psychiatrie* 1998;2:94-102.
- Morice R, Delahunty A. Frontal/executive impairments in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1996;22:125-137.
- Müller U, Ullsperger M, Hammerstein E, Sachweh S, Becker T. Directed forgetting in schizophrenia. Prefrontal memory and inhibition deficits. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* Published online 22 November 2004.
- Myslivoček Z. Speciální psychiatrie. Státní zdravotnické nakladatelství, Praha, 1959:154.
- Nathaniel-James DA, Brown R, Ron MA. Memory impairment in schizophrenia: its relationship to executive function. *Schizophr. Res.* 1996;21:85-96.



- Neuchterlein KH. Development processes in schizophrenia disorders: longitudinal studies of vulnerability and stress. *Schizophrenia Bulletin* 1991;18:387-425.
- Niendam TA, Bearden CE, Rosso IM, Sanchez LE, Hadley T, Neuchterlein KH, Cannon TD. A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings. *Am. J. Psychiatry* 2003;160:2060-2062.
- Nelson HE, Pantelis C, Carruthers K, Speller J, Baxendale S, Barnes TR. Cognitive function and symptomatology in chronic schizophrenia. *Psychol. Med.* 1990;20:357-365.
- Ober BA, Vinogradov S, Shenaut GK. Semantic priming of category relations in schizophrenia. *Neuropsychology* 1995;9:220-228.
- Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS, Kuck J, Braff D, Harris MJ, Zisook S, Jeste DV. Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology* 1997;11:437-446.
- Patterson TL, Moscona S, McKibbin ChL, Davidson K, Jeste DV. Social skills performance assessment among older patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2001;48:351-360.
- Paulsen JH, Heaton RK, Sadek JR, Perry W, Delis DC, Braff D et al. The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc* 1995;1:88-99. In: Cirillo MA, Seidman LJ. Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: From clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychology Review* 2003;13:43-77.
- Preiss J, Dvořáková M, Zvárová J, Hynek K. Neuropsychologické testy u dvojčat a vliv schizofrenie. *Čs. Psychologie* 1992;36:257-266.
- Preiss M. Klinická neuropsychologie. Grada, Praha, 1998.
- Preiss M, Laing H, Rodriguez M. Neuropsychologická baterie Psychiatrického centra Praha. Psychiatrické centrum Praha, Zprávy č. 154/2002.
- Raboch J, Zvolský P.. Psychiatrie. Galén, Praha, 2001.
- Rapoport JL, Giedd JN, Blumethal J, Hamburger S, Jeffries N, Fernandez T, Nicolson R, Bedwell J, Lenane M, Zijdenbos A, Paus T, Evans A. Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch. Gen. Psychiatry* 1999;56:649-654.
- Robert PH, Migneco V, Marmod D. Verbal fluency in schizophrenia: the role of semantic clustering in category instance generation. *European Psychiatry* 1997;12:124-129.
- Roder V. Evaluation einer kognitiven Schizophrenietherapie. In: Kühne GE, Brenner HD, Huber G. Kognitive Therapie bei Schizophrenen. Fischer, Jena, 1990.
- Rodriguez M, Mohr P, Preiss M. Program počítačové rehabilitace kognitivních funkcí u schizofrenie. *Psychiatrie* 2002;6(Suppl.4):42-45.
- Rossell SL, David AS. The neuropsychology of schizophrenia: recent trends. *Current Opinion in Psychiatry* 1997;10:26-29.
- Rossi A, Daneluzzo E, Mattei P, Bustini M, Casacchia M, Stratta P. Wisconsin card sorting test and Stroop test performance in schizophrenia: a shared construct. *Neuroscience Letters* 1997;226:87-90.
- Rund BR. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin* 1998;24:425-435.
- Runions J, Prudo R. Problem behaviors encountered by families living with a schizophrenic member. *Can. J. Psychiatry* 1983;28:382-386.



- Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, Kester DB, Stafiniak P. Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning. *Archive of Genetic Psychiatry* 1991;48:618-624.
- Seashore CE, Lewis D and Saetveit DL. Seashore measures of musical talents (rev. ed.) The Psychological Corporation, New York, 1960.
- Sedláková M, Hoskovec J, Nakonečný M. Psychologie XX. století. Karolinum, Praha, 2002.
- Sharma T, Harvey P. (Eds.) Cognition in Schizophrenia. Oxford University Press, Oxford, 2000.
- Schmand B, Brand N, Kuipers T. Procedural learning of cognitive and motor skills in psychotic patients. *Schizophrenia Research* 1992;8:157-170.
- Silver H, Feldman P, Bilker W, Ruben CG. Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160: 1809-1816.
- Siris SG. Is life a Wisconsin card sorting test? *American Journal of Psychiatry* 1991;148:1413-1414.
- Smith TE, Hull JW, Romaneli S, Fertuck E, Weiss KA. Symptoms and neurocognition as rate limiters in skills training for psychotic patients. *Am. J. Psychiatry* 1999;156:1817-1818.
- Sternberg R. Kognitivní psychologie. Portál, Praha, 2002.
- Stevens AA, Donegan NH, Anderson M, Goldman-Rakic PS, Wexler BE. Verbal processing deficits in schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.* 2000;109:461-471.
- Squire LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys and humans. *Psychol Rev* 1992;99:192-231.
- Suslow T, Schonauer K, Arolt V. Attention training in the cognitive rehabilitation of schizophrenic patients: a review of efficacy studies. *Acta Psychiatr. Scand.* 2001;103:15-23.
- Syříšřová E. Imaginární svět. Mladá fronta, Praha, 1997.
- Škoda C. Psychotický proces a postpsychotický defekt. SAV, Bratislava, 1963.
- Tek C, Gold J, Blaxton T, Wilk Ch, McMahon RP, Buchanan R. Visual perceptual and working memory impairments in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:156-153.
- The Psychological Corporation. Wechsler Memory Scale- Third Edition. Technical Manual. In: Cirillo MA, Seidman LJ: Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: From clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychology Review* 2003; 13: 43-77.
- Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. Toward reformulating the diagnosis of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2000;157:1041-1050.
- Thagard P. Úvod do kognitivní vědy. Portál, Praha, 2001.
- Trimble MR, Perez MM. The phenomenology of the chronic psychoses of epilepsy. *Adv. Biol. Psychiatry* 1982;8:98-105.
- Tůma I. Schizofrenie a kognitivní funkce. Psychiatrické centrum Praha, Praha, 1999.
- Tůma I, Lenderová Z. Schizofrenie a kognitivní funkce. *Psychiatrie* 2001;4:275-284.
- Van Beilen M, Pijnenborg M, van Zomeren EH, Bosch RJ, Withaar FK, Bouma A. What is measured by verbal fluency tests in schizophrenia? *Schizophr. Res.* 2004;69: 267-76.
- Vauth R, Dietl M, Stieglitz RD, Olbrich HM. Kognitive remediation. Eine neue chance in der rehabilitation schizophrener storungen? *Nervenarzt* 2000;71:19-29.
- Velligan DI, Bow-Thomas CCh. Executive functions in schizophrenia. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry* 1999;1:24-33.

- Walker EF. Neurodevelopmental precursors of schizophrenia. In: David AS, Cutting JC (Eds): *The Neuropsychology of Schizophrenia*. Lawrence Erlbaum Associates Ltd., 1994: 119-129.
- Watters FAV, Maybery MT, Badcock JC, Michie PT. Context memory and binding in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2004;68:119-125.
- Weickert TW, Goldberg TE, Gold JM, Bigelow LB, Egan MF, Weinberger DR. Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000;57:907-913.
- Wexler BE, Stevens AA, Bowers AA, Sernyak MJ, Goldman-Rakic P. Word and tone working memory deficits in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1998; 55:1093-1096.
- Wykes T. What are we changing with neurocognitive rehabilitation? Illustrations from two single cases of changes in neuropsychological performance and brain systems as measured by SPECT. *Schizophr. Res.* 1998;34:77-86.
- Wykes T. Cognitive rehabilitation and remediation in schizophrenia. In: *Cognition in Schizophrenia*. Eds.: Sharma T, Harvey P. New York: Oxford University Press, 2000:332-351.
- Zapletálek M, Tůma I, Kudrnová K, Hubert J, Černoch Z. Atrofie mozku u schizofreniků. Klinická a skanografická studie. *Čs Psychiat* 1983;79:158-163.

This work was supported by the Ministry of Education Czech Republic (Project No. CEZ J07/18/141100001).