

Univerzita Karlova v Praze

3. lékařská fakulta



Autoreferát disertační práce

**Prostorová paměť u lidí a její poruchy:
Od animálních modelů ke schizofrenii**

**Spatial memory in humans and its disorders:
From animal models towards schizophrenia**

Mgr. et Mgr. Iveta Fajnerová

Praha 2016

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor, předseda oborové rady: Neurovědy

Školící pracoviště: Oddělení neurofyziologie paměti,
Fyziologický ústav AV ČR, v.v.i.

Autor: Mgr. et Mgr. Iveta Fajnerová

Školitel: Mgr. Kamil Vlček, PhD.

Oponenti:

prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc.

doc. MUDr. Přemysl Jiruška, Ph.D.

Autoreferát byl rozeslán dne 25. 8. 2016

Obhajoba se koná dne 19. 9. 2016 ve 14 hod.

Místo obhajoby: Neurologická klinika 1. LF UK a VFN,
Kateřinská 30, 120 00 Praha 2

S disertací je možno se seznámit na děkanátě 3. lékařské
fakulty Univerzity Karlovy v Praze.

Obsah

Souhrn	4
Summary.....	5
Úvod	6
Animální část:.....	7
Experiment I - Prostorová paměť a mentální flexibilita u animálního modelu schizofrenie.....	7
Lidská část:.....	11
Experiment II - Prostorová paměť u schizofrenie testovaná ve virtuální analogii úlohy Morrisova vodního bludiště	11
Experiment III - Prostorová paměť u schizofrenie testovaná ve virtuální analogii úlohy Kolotočového bludiště	15
Experiment IV – Verbální a vizuo-prostorové funkce a jejich vztah k hodnocení kvality života a globální funkčnosti pacientů se schizofrenií.....	19
Celkové závěry.....	23
Použitá literatura.....	24
Seznam publikací.....	26

Souhrn

Ke studiu prostorové paměti se často využívají úlohy původně vytvořené pro zvířata, jako Morrisovo vodní bludiště a Kolotočové bludiště. Tyto úlohy prokázaly svůj význam nejen s ohledem na identifikaci neurofyziologických podkladů prostorové paměti, ale také ve farmakologickém výzkumu u animálních modelů neuropsychiatrických onemocnění. V této souvislosti se v posledních letech věnuje značná pozornost zejména modelování kognitivního deficitu u schizofrenie a možnostem jeho terapie. Komparativní výzkum srovnávající schopnosti modelových zvířat a pacientů v podobných úlohách umožňuje ověřit fenomenologickou a prediktivní validitu animálních modelů. Cílem této práce bylo vytvořit virtuální (počítačové) analogie dvou behaviorálních úloh, které by podobné srovnání umožnily. Tato dizertační práce nejdříve popisuje experiment posuzující výkon potkanů v animálním modelu schizofrenie, vyvolaným aplikací dizocilpinu (MK-801), v reverzních variantách dvou prostorových úloh (v měnících se prostorových podmínkách) ve snaze otestovat mentální flexibilitu, schopnost značně narušenou u schizofrenie. Následující dva experimenty pak prezentují nálezy virtuálních analogií obou úloh testovaných u pacientů po první epizodě schizofrenního onemocnění. Naše nálezy potvrdily deficit prostorové paměti a mentální flexibility u schizofrenie, funkcí souvisejících s prefrontální kůrou a hipokampem. Tato zjištění jsou diskutována s ohledem na poznatky získané v animálních studiích. V práci je diskutován také význam prostorových schopností ve srovnání s verbálními funkcemi v kontextu kvality života a globálního fungování pacientů.

Summary

Spatial memory is often studied using spatial tasks originally developed for animals, such as the Morris water maze and the Carousel maze tasks. Both tasks have an important role in the process of identification of brain areas crucial for spatial memory, and also in pharmacological research of animal models of neuropsychiatric diseases. In recent years considerable attention has been devoted to the research and treatment of cognitive impairment in schizophrenia. Comparative research addressing cognitive abilities of both animals and patients in similar tasks, could therefore lead to verification of the predictive and face validity of animal models of this complex disorder. The aim of this study was to create virtual analogues of these tasks, which would allow this comparative approach. This thesis first describes the experiment testing the performance of an animal model of schizophrenia induced by the application of dizocilpine (MK-801) in reversal version of both mentioned spatial tasks, in order to assess mental flexibility and learning abilities affected in schizophrenia. Other two experiments present the findings of the two virtual analogues tested in the first episode of schizophrenia patients. Our results confirm the presence of deficits in spatial memory and mental flexibility, functions dependent on hippocampal and prefrontal areas. These results are discussed in context of previous studies in animal model of schizophrenia. Finally, the importance of assessment of spatial abilities is discussed in the context of quality of life and global functioning of schizophrenia patients.

Úvod

Prostorové chování zvířat i člověka zahrnuje komplexní systém kognitivních schopností, které vykazují vysokou evoluční homogenitu. Podobně jako při dělení dlouhodobé paměti na implicitní a deklarativní, i u prostorové paměti rozlišujeme dva analogické procesy (Jeffery, 2003): navigaci egocentrickou (dle vlastní polohy a pohybu v prostředí) a allocentrickou (dle orientačních bodů a jejich prostorových vztahů). Právě deficit allocentrické navigace (závislé na funkci hipokampu - HPC) je podkladem některých neurologických a neuropsychiatrických poruch, jako jsou Alzheimerova demence (Vlcek et al, 2014) a schizofrenie (Weniger a Irle, 2008; Hanlon et al, 2006). V procesu navigace se kromě dlouhodobé paměti zapojuje i prostorová pracovní paměť závislá na funkci prefrontální kůry (PFC, Braver et al., 2001). Neuronální oblasti PFC a HPC byly popsány v spojitosti s anatomickými a funkčními změnami u schizofrenie a jsou pravděpodobně podkladem mnoha přítomných kognitivních symptomů (Meyer-Lindenberg et al., 2005). Animální modely schizofrenie využívají různorodé prostorové úlohy ve snaze testovat účinek nových léčiv na kognitivní příznaky u schizofrenie (Bubenikova-Valesova et al., 2008). Typickým příkladem jsou úlohy jako Morrisovo vodní bludiště (Morris, 1981) a Kolotočové bludiště (Bures et al., 1997). U schizofrenie byl navíc popsán deficit prostorových funkcí od nejjednodušších mentálních rotací, přes pracovní paměť až po allocentrickou navigaci (přehled Fajnerova et al, 2011). Nebyl ale zatím demonstrován deficit mentální flexibility a pracovní paměti v analogiích prostorových úloh v stabilním a dynamickém prostředí.

Preklinická (animální) část:

Experiment I - Prostorová paměť a mentální flexibilita u animálního modelu schizofrenie

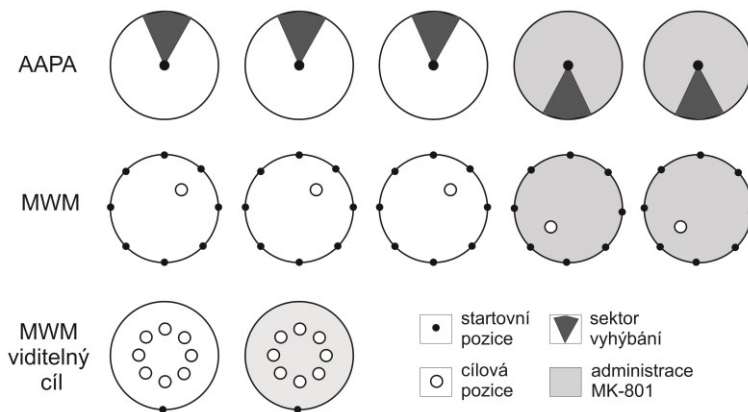
Cíle práce

Cílem práce bylo otestovat mentální flexibilitu v animálním MK-801 modelu schizofrenie v stacionární úloze Morrisova vodního bludiště a v dynamickém prostředí Kolotočového bludiště, a to v reverzním protokolu s měnicími se prostorovými podmínkami (pravidly) v průběhu učení.

Metodika

Ve studii jsme použili dvě behaviorální úlohy (Obr. 1): Morrisovo vodní bludiště (Morris water maze, MWM) vyžadující od potkana plavat na ostrůvek skrytý pod hladinou vody a Kolotočové bludiště, neboli úlohu aktivního vyhýbání se místu na rotující aréně (Active allothetic place avoidance, AAPA), kde se od potkana vyžaduje vyhýbání se skryté oblasti (60° výseči) definované v referenčním rámci místnosti.

Potkanům ($n = 8$ pro každou skupinu) byl každý den podán fyziologický roztok (1 ml kg^{-1}) 30 minut před akvizičním sezením. Experimentálním potkanům byl v reverzním sezení (s přeučováním pozice) administrován MK-801 (dizociplin, nekompetitivní antagonist NMDA receptorů) v koncentracích 0.05, 0.08, 0.10, 0.12 a 0.15 mg ml^{-1} . Kontrolní skupině potkanů byl opět podán fyziologický roztok.

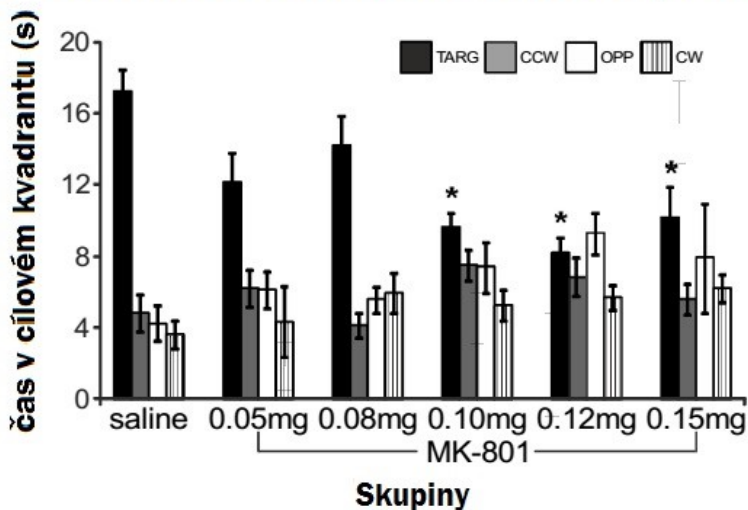


Obr. 1. Ilustrace experimentální procedury.

Výsledky

Nalezli jsme signifikantní efekt MK-801 (efekt skupiny) na chování potkanů v úloze MWM aj AAPA. V MWM byl celkové dráze nalezen efekt skupiny až ve vyšších dávkách MK-801 (dávka 0.10 mg ml^{-1} a vyšší, viz ukázka na Obr. 2). Srovnatelný efekt byl pozorován i v preferenci pro cílový kvadrant v prvním reverzním sezení, kde došlo k signifikantnímu poklesu výkonu. Kontrolní MWM úloha s viditelným ostrůvkem prokázala efekt MK-801 jen u nejvyšší dávky 0.15 mg ml^{-1} .

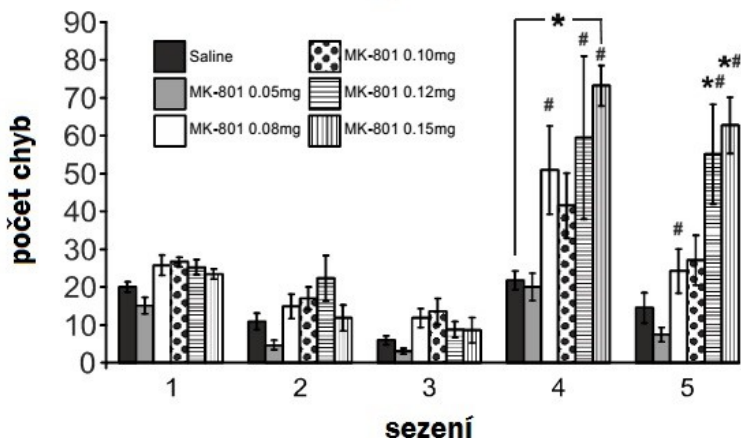
Preference kvadrantu v 1. reverz. probe



Obr. 2. Ukázka výsledků reverzního učení v MWM v parametru preference cílového kvadrantu v 1. kontrolním testovém (probe) pokusu po změně místa.

V úloze AAPA byl efekt dizocilpinu viditelný ve všech měřených parametrech (viz ukázka Obr. 3). Celková dráha, počet vstupů a procento času v cílovém sektoru se liší již u nižší dávky MK-801 (0.08 mg ml⁻¹).

Počet vstupů za sezení



Obr. 2. Ukázka výsledků reverzního učení v AAPP v parametru počtu vstupů do zakázané oblasti.

Diskuze

Výsledky této studie ukázaly narušení mentální flexibility po aplikaci MK-801, nekompetitivního antagonisty NMDA receptorů, v obou prostorových úlohách. Nebyl zde testován efekt na průběh učení, jelikož jednorázové podání dizociplinu proběhlo před sezení, ve kterém došlo ke změně prostorových vztahů. Zatímco v úloze MWM byl efekt MK-801 pozorován až u středně vysoké dávky (0.10 mg ml⁻¹), v úloze AAPA byl efekt detekovaný již po nižší dávce (0.08 mg ml⁻¹). Nález ukazuje, že úloha AAPA v dynamickém prostředí rotující arény je mnohem citlivější pro testování efektu MK-801 na chování potkanů než úloha MWM v stacionárním prostředí. Prezentovaná studie demonstruje, že MK-801 již při nižších dávkách postihuje mentální flexibilitu potkanů testovanou v reverzní úloze s měnícími prostorovými vztahy.

Závěr

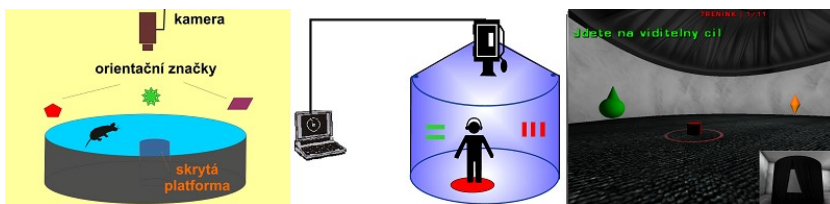
Tato studie prokázala deficit mentální flexibility v glutamatergním animálním modelu schizofrenie indukovaném administrací MK-801 v úloze hledání cíle i aktivního vyhýbání se místu. Vyšší senzitivita úlohy Kolotočového bludiště zdůrazňuje její důležitost v dalším preklinickém výzkumu zaměřeném na efektivní léčbu kognitivního deficitu u schizofrenie.

Klinická (lidská) část:

Experiment II - Prostorová paměť u schizofrenie testovaná ve virtuální analogii Morrisova vodního bludiště

Cíle práce

Cílem práce bylo vytvořit virtuální analogii Morrisova vodního bludiště pro lidi, na podkladě již existující analogie v reálném prostředí známé pod názvem Blue Velvet Aréna (Obr. 4).



Obr. 4: Morrisovo vodní bludiště s hledáním skrytého cíle pod hladinou vody pro potkany (vlevo) a jeho lidská analogie: Blue Velvet Arena v reálném prostoru (uprostřed) a její virtuální podoba (vpravo).

Tato virtuální úloha by měla zahrnovat několik MWM protokolů: standardní protokol se stabilní polohou cíle pro testování referenční dlouhodobé paměti a učení (reference memory, RM), reverzní protokol s měnícími se podmínkami pro testování mentální flexibility a také oddálené vybavení s přiřazováním dříve naučeného místa (tzv. delayed-matching-to-place, DMP) pro testování pracovní paměti.

Dalším cílem pak bylo otestovat prostorovou paměť, mentální flexibilitu a pracovní paměť v této úloze u pacientů schizofrenního spektra onemocnění po první proběhlé atace a srovnat jejich výkon s párovanou skupinou zdravých dobrovolníků. Skupina pacientů po první atace onemocnění byla zvolena z důvodu lepší srovnatelnosti s výše použitým akutním modelem MK-801.

Metodika

Soubor a procedura

Skupina pacientů (n=29, 17 mužů a 12 žen, ve věku 18-35 let, věkový průměr 25.8 ± 6.2) po první atace schizofrenního onemocnění (skupina SZ) splňující kritéria psychotického onemocnění se schizofrenními příznaky podle ICD-10 (diagnózy F20.X, F23.0, F23.1 a F23.2) byla testována spolu se skupinou zdravých dobrovolníků (skupina ZK) stejného pohlaví a srovnatelného věku a vzdělání.

V průběhu studie byl každý participant vyšetřen pomocí psychiatrických škál PANSS a GAF a sadou standardních neuropsychologických testů (verbálních a vizuo-prostorových) zaměřených na jednotlivé kognitivní domény. Po krátkém nácviku ovládnutí pohybu ve virtuálním prostředí komplexního bludiště byl každý subjekt otestován níže popsanou vFGN baterií, která představuje analogii několika protokolů MWM.

Virtuální analogie Morrisova vodního bludiště nazvaná Navigační test čtyř cílů (vFGN - virtual Four-Goal navigation test) byl testován v několika fázích, představujících jednotlivé MWM protokoly. První fáze testu je zaměřena na testování prostorového učení během navigace na stabilní cíl s měnící se startovní pozicí, tzv. „reference memory“ (RM) protokol (analogie standardního MWM protokolu u zvířat). Tato fáze obsahuje také dva typy kontrolních pokusů - jeden probe pokus bez zpětné vazby a jeden pokus s navigací na viditelný cíl. Druhá fáze testu nazvaná „Delayed-matching-to-place“

(DMP) zahrnuje dva navazující protokoly: reverzní učení měnící se prostorové pozice, kde je úkolem si postupně zapamatovat 3 různá cílová místa (analogie tzv. reversal protokolu) a oddálené vybavení prostorové sekvence těchto 3 cílů zaměřené na pracovní paměť (analogie DMP protokolu). Součástí DMP jsou i probe pokusy bez zpětné vazby o správné pozici cíle.

Každý pokus začíná v pseudonáhodné startovní pozici, aby bylo možné testovat allocentrickou navigaci a zamezit egocentrickým strategiím. První prezentace každého cíle vyžaduje náhodné hledání skryté cílové pozice. V každém dalším pokusu je úkolem testované osoby nejdříve ukázat a pak navigovat na skrytý cíl.

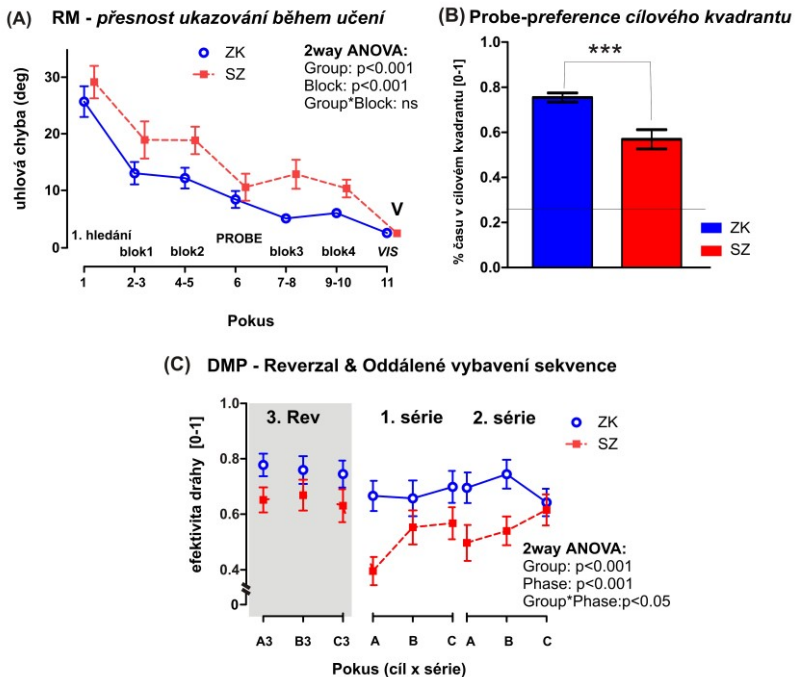
V této úloze byly měřeny následující parametry: chyba ukázání na skrytý cíl a efektivita dráhy (poměr mezi minimální trajektorií k cíli a reálně ušlou dráhou) hodnoceny v standardních pokusech; a preference cílového kvadrantu (procento celkového času strávené v cílovém kvadrantu arény) hodnocena v kontrolních testech (probe pokusech) s neaktivním cílem.

Výsledky

Skupina vyšetřovaných pacientů vykazovala ve srovnání se skupinou zdravých kontrol deficit ve všech testovaných kognitivních doménách. Test vFGN, virtuální analogie MWM, prokázal signifikantní skupinový efekt ve všech částech úlohy a všech měřených parametrech (viz Obr. 6).

Pacienti schizofrenního spektra vykazují snížený výkon ve srovnání se skupinou zdravých kontrol v RM fázi (v přesnosti ukazování i navigaci na cíl), v reverzním sezení s přeúčováním pozic (v přesnosti ukazování, ale ne v navigaci na cíl) a v oddáleném vybavení prostorové sekvence cílových pozic (v přesnosti ukazování i navigaci na cíl) v DMP fázi. Kontrolní (probe) pokusy RM i DMP fáze vykazují sníženou preferenci cílového kvadrantu v skupině SZ pacientů. Ve

skupině pacientů byl pozorován nižší výskyt přímých prostorových strategií v standardních navigačních pokusech a nižší frekvence fokálního hledání na úkor nesprávného hledání v jiném kvadrantu v kontrolních (probe) pokusech. Kontrolní navigace na viditelný cíl byla stejná u obou skupin.



Obr. 6. Výsledky vFGN testu ve 3 testovaných parametrech: (A) Chyba ukazování v 1. fázi RM; (B) Preference cílového kvadrantu v kontrolním pokuse (probe); (C) Efektivita dráhy v DMP fázi reverzního učení oddáleného vybavení prostorové sekvence tří cílů.

Pohlaví testovaných osob mělo signifikantní efekt jenom na parametr efektivity dráhy, ne však na přesnost ukazování směrem k cíli. Věk pacientů koreloval s navigačním výkonem ve všech částech úlohy, zatímco věk zdravých participantů nekoreloval s výkonem v úloze. Výsledky testů nekorelovaly

s pozitivními a negativními symptomy pacientů (hodnoceno PANSS) ani s podávanou AP medikací.

Diskuze

Výsledky této studie potvrdily přítomnost komplexního kognitivního deficitu u první epizody schizofrenie pomocí standardních psychologických testů i nově vytvořené virtuální analogie MWM. V souladu s nálezy předchozích studií u schizofrenie a nálezy animálních experimentů pacienti schizofrenního spektra onemocnění vykazují deficit prostorového učení, mentální flexibility a pracovní paměti v testu hledání skrytého cíle testovaném v stabilním prostředí. Na základě jiných studií předpokládáme, že se jedná o funkce závislé na roli HPC a PFC, oblastí prokazatelně narušených u SZ. Navzdory svým limitacím (např. jednodenní protokol u lidí v kontrastu s několikadenním protokolem u zvířat), demonstruje prezentovaná studie aplikovatelnost vFGN testu v klinických studiích zaměřených na studium efektu antipsychotické léčby na kognitivní funkce pacientů trpících schizofrenií.

Závěr

Tato studie prokázala citlivost nově vytvořené virtuální analogie vodního bludiště vůči kognitivnímu deficitu u schizofrenního spektra onemocnění v doménách prostorového učení, mentální flexibility a pracovní paměti. Tyto nálezy jsou v souladu s výsledky animálních studií.

Experiment III - Prostorová paměť u schizofrenie testovaná ve virtuální analogii Kolotočového bludiště

Cíle práce

Cílem práce bylo vytvořit lidskou analogii Kolotočového bludiště (aktivního vyhýbání se místu) ve virtuálním prostředí.

Z důvodu dosažení dostatečné motivace testovaných osob a etické nevhodnosti averzních metod pro lidské studie byla tato úloha převedena do preferenční podoby v podobě úlohy Aktivní allocentrické preference místa (AAPP, viz Obr. 7).

Navazujícím cílem studie bylo otestovat prostorovou paměť, mentální flexibilitu a kognitivní koordinaci v dynamickém prostředí Kolotočového bludiště s rostoucí náročností. Ve studii byla zařazena stejná skupina pacientů a dobrovolníků jako ve studii s virtuální analogií MWM, s cílem srovnat výsledky obou metod podobně jako v případě animálního modelu.

Materiál a metodika

Soubor a procedura

Do studie byla zařazena skupina pacientů po první atace schizofrenního onemocnění (n=30) a skupina zdravých dobrovolníků (n=30). Podrobnosti k proceduře studie jsou uvedeny u Experimentu II.

Virtuální analogie Kolotočového bludiště neboli virtuální úloha aktivní allocentrické preference místa (AAPP) byla rozdělena do 4 navazujících fází. V každém pokusu bylo úkolem testované osoby nejdříve ukázat na cíl ze středu arény a pak navigovat na skrytý cíl.



Obr. 7. Test Kolotočového bludiště. Vlevo ilustrace původní averzní úlohy pro zvířata, vpravo preferenční virtuální úloha.

V první tréninkové fázi bylo cílem seznámit participanty s principem úlohy a také otestovat schopnost učení v podmínkách střídajících se referenčních rámců, jelikož

jeden z cílů byl vázán k referenčnímu rámci arény a druhý byl umístěn v referenčním rámci místnosti (fáze 1 Trénink). V druhé a třetí fázi bylo testováno prostorové učení a mentální flexibilita (přepínání mezi dvěma pozicemi cílů) v referenčním rámci arény (fáze 2 - Aréna) anebo referenčním rámci místnosti (fáze 3 - Místnost). Poslední fáze (fáze 4 - Přepínání) vyžadovala vybavení všech čtyř cílových pozic a přepínání pozornosti mezi oběma referenčními rámci (arény a místnosti).

V této úloze byly měřeny následující parametry: rychlost ukázání k cíli, úhlová chyba ukázání k cíli, latence - čas potřebný k navigaci na cíl.

Výsledky

Nalezli jsme signifikantní skupinový efekt ve všech měřených parametrech a všech fázích testu (Obr. 8).

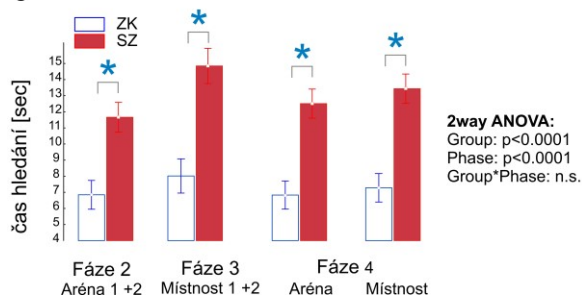
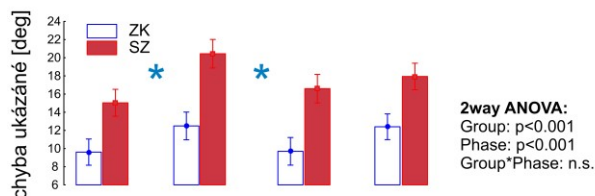
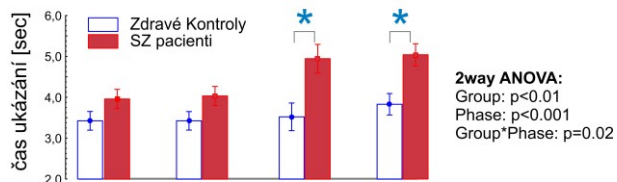
Rychlost ukazování je ve skupině pacientů výrazně pomalejší v úloze vyžadující přepínání referenčních rámců, ale neliší se v předešlých fázích úlohy. Tento deficit není závislý na typu referenčního rámce.

Chyba ukazování a celkový čas nalezení cíle jsou signifikantně horší ve všech částech úlohy. Chyba ukazování a čas hledání tedy vykazují obecný deficit, přesto je patrně více narušen výkon v referenčním rámci místnosti (fáze 3).

Pozorování chování jednotlivých pacientů a detailnější analýza navigačních strategií odhalila u nemocných dva typy chyb vyskytujících se specificky v referenčním rámci místnosti: 1) cíl je identifikován v nesprávném kontextu (sadě orientačních značek), 2) narušené plánování pohybu a anticipace pozice cíle, jelikož cíl vázáný v referenčním rámci místnosti je z pohledu navigující osoby, rotující spolu s arénou, pohyblivý.

Testová fáze 2-4

Referenční rámec Aréna vs. Místnost



Obr. 8.

Výkon skupin v jednotlivých testových fázích AAPP testu měřen pomocí tří parametrů.

Diskuze

Výsledky této studie demonstrovaly deficit prostorové paměti, a zhoršení mentální flexibility ve virtuální úloze hledání skrytého cíle v dynamickém prostředí rotující arény. Navzdory limitacím studie (jednodenní protokol, preferenční varianta úlohy), korespondují naše nálezy s výše popsanou animální studií a také s výsledky starších prací, které dokumentovaly narušenou kognitivní koordinaci (schopnost rozlišovat mezi relevantní a irelevantní kontextuální informací) u schizofrenie, tedy funkcí závislou na PFC a HPC. Ve srovnání s výsledky výše popsané studie za použití vFGN testu je virtuální kolotočové bludiště více senzitivní vůči testovanému

kognitivnímu deficitu. Tento náleží je v souladu s výše popsanou animální studií. Presentovaná práce tak demonstřuje vysokou senzitivitu testu vAAPP vůči kognitivnímu deficitu u SZ s možností jeho aplikace v klinických studiích zaměřených na studování efektu antipsychotické léčby na kognitivní funkce pacientů trpících schizofrenií.

Závěr

Tato studie prokázala přítomnost deficitu prostorové paměti a kognitivní koordinace v úloze aktivního hledání skřitého místa na rotující aréně u schizofrenního spektra onemocnění a vysokou citlivost využití dynamického prostředí pro testování kognitivního deficitu u schizofrenie.

Experiment IV – Verbální a vizuo-prostorové funkce a jejich vztah k hodnocení kvality života a globální funkčnosti pacientů se schizofrenií

Cíle práce

Cílem práce bylo zodpovědět následující otázky:

1. Jsou vizuo-prostorové (VIS) funkce narušeny u SZ pacientů po první atace? Pokud ano, jak se ten deficit jeví v porovnání s verbálními (VERB) funkcemi?
2. Jaký je vliv antipsychotické léčby a klinické symptomatiky na VIS a VERB funkce?
3. Jsou globální fungování a kvalita života ovlivněné stejně VERB a VIS funkcemi?

Metodika

Soubor

V této studii byla použita data pacientů po první atace schizofrenního onemocnění ve věku 18-35 let a skupiny

párovaných zdravých dobrovolníků z již výše popsanych studií. Počet osob byl navýšen v obou skupinách (n = 36).

Procedura

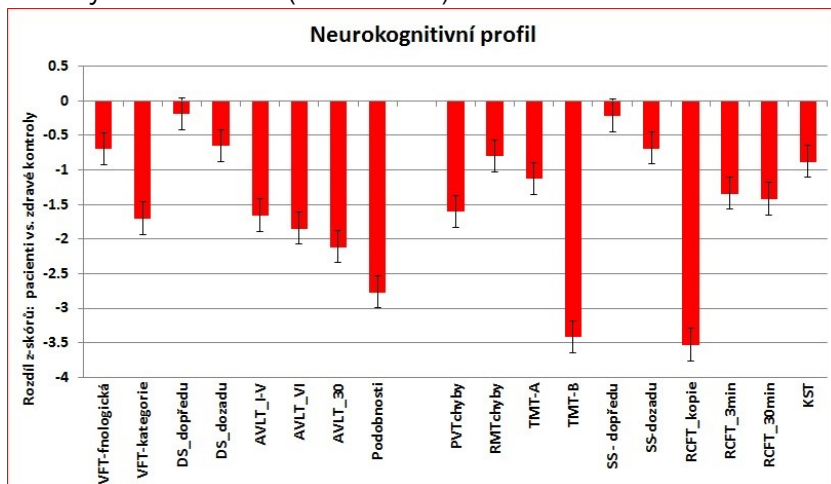
Pacienti podstoupili strukturovaný rozhovor za účelem hodnocení závažnosti přítomné symptomatiky a globálního fungování pomocí psychiatrických škál (PANSS – škála pozitivních a negativních příznaků a GAF- Škála globálního fungování). Pacienti pak subjektivně hodnotily kvalitu života pomocí dotazníkové metody WHOQOL-bref. Zaznamenaná výše aktuální antipsychotické dávky byla převedena na chlorpromazinové ekvivalenty. Každý dobrovolník absolvoval komplexní vyšetření kognitivních funkcí pomocí baterie 11 standardních psychologických testů: 1.) Verbální metody: Test fonologické a kategorické verbální fluence (VFT); Test verbálního učení (AVLT); Opakování čísel (DS); 2.) Vizuo-prostorové metody: Test percepční vigily (PVT); Test cesty (TMT A a B); Moneyho test trasy (RMT); Test komplexní figury (RCFT); Test prostorového rozsahu (SS); Test hledání klíče (KST).

Získaná data byla analyzována v několika krocích:

- 1) Výsledky neuropsychologických metod byly srovnány neparametrickou statistikou (Mann-Whitney U test).
- 2) Pomocí regresní analýzy byl hodnocen efekt klinických proměnných (PANSS a CPZ) na výkon pacientů v jednotlivých testech.
- 3) Hrubé skóry psychologických testů převedené na standardizované z-skóry byly použity pro výpočet kumulativních VERB a VIS skóru.
- 4) Regresní model klinických a kognitivních proměnných (PANSS-P, PANSS-N, PANSS-G, CPZ, VERB, VIS) byl následně testován v souvislosti s globální funkčností (GAF skóre) a jednotlivými doménami kvality života pacientů (WHOQOL-bref: fyzické zdraví, psychické zdraví, sociální vztahy a kvalita prostředí) pomocí regresní analýzy.

Výsledky

Nalezli jsme signifikantní kognitivní deficit ve všech použitých testových metodách (viz. Obr 10).



Obr. 10. Neuropsychologický profil SZ pacientů v jednotlivých testech zobrazen v podobě z-skóru relativnímu vůči výkonu zdravých kontrol.

Hodnocení efektu přítomných symptomů na výkon v kognitivních testech pomocí regresní analýzy prokázal signifikantní efekt negativní a generalizované symptomatiky jen na výkon v TMT části B, zaměřeného na pracovní paměť a mentální flexibilitu. Efekt antipsychotické medikace se nepotvrdil u žádného testu, nesignifikantní efekt jsme pozorovali jenom u testu fonologické verbální fluence (VFT).

Smíšený regresní model klinických a kognitivních proměnných ukázal významný efekt pozitivní symptomatiky a verbálních funkcí na hodnocení globální funkčnosti pacientů pomocí škály GAF prováděné psychiatrem.

Stejný model ukázal následující efekty na hodnocení jednotlivých domén kvality života z pohledu pacientů: Hodnocení *psychického zdraví* bylo značně ovlivněno úrovní verbálních schopností pacientů. Pro *fyzické zdraví* se navíc jeví důležitá i pozitivní a negativní symptomatika. Doména

kvality prostředí souvisí okrajově s vizuo-prostorovými funkcemi a doména *sociálních vztahů* nemá souvislost se žádnou ze sledovaných proměnných.

Diskuze

Výsledky této studie demonstují přítomnost komplexního kognitivního deficitu již po první atace psychotického onemocnění, který postihuje všechny testované domény a je tak v souladu s literaturou. Nejvýznamnější deficit se vyskytuje v oblasti exekutivních a paměťových funkcí.

Pozorovaný deficit vizuo-prostorových funkcí není vedlejším efektem antipsychotické medikace a pozitivních symptomů onemocnění, naopak verbální fluence je medikací ovlivněna. Hodnocení globální funkčnosti pacientů z pohledu lékaře je ovlivněno nejen závažností pozitivních symptomů, ale i verbálními schopnostmi pacientů. Verbální funkce mají vliv také na subjektivní hodnocení fyzického a psychického zdraví pacientů, efekt vizuo-prostorových funkcí se zdá být spíše okrajový. Domníváme se, že zvolené dotazníky a škály pro hodnocení kvality života a funkčnosti pacientů v každodenním životě pravděpodobně nepostihují vizuo-prostorové funkce, a tak zohledňují jenom část kognitivního postižení této skupiny pacientů. Poukazují však na významný podíl verbálních schopností na zdraví pacienta z pohledu psychiatra a samotného pacienta.

Závěr

Tato studie prokázala přítomnost komplexního kognitivního deficitu u schizofrenie ve verbálních i vizuo-prostorových doménách a nezávislost vizuo-prostorového deficitu na aktuální medikaci. Studie také poukázala na větší význam verbálních funkcí na každodenní život pacientů z pohledu psychiatra i pacienta.

Celkové závěry

1. U animálního modelu MK-801 testovaného v reverzní podobě dvou prostorových úloh Morrisova vodního bludiště a Kolotočového bludiště, je narušena mentální flexibilita. Nález doplňuje předchozí pozorování behaviorálního deficitu u animálního modelu schizofrenie.
2. Virtuální analogie obou testů jsou dostatečně citlivé pro rozlišení kognitivního deficitu u pacientů se schizofrenií.
3. Změny navigačního chování pacientů ve virtuálním prostředí odpovídají změnám pozorovaným u animálního modelu schizofrenie.
4. Test v dynamickém prostředí je citlivější pro pozorování kognitivních změn než stabilní prostředí a to jak lidské, tak i animální studii.
5. Výsledky potvrzují narušení pracovní i dlouhodobé paměti a mentální flexibility u schizofrenie, funkcí závislých na oblastech hipokampální formace a prefrontální kůry (oblasti funkčně a anatomicky narušené u SZ).
6. Škály pro hodnocení globálního fungování a kvality života pacientů se SZ jsou mnohem citlivější vůči deficitu verbálních funkcí a neodrážejí tak nezanedbatelný deficit vizuo-prostorových funkcí. S ohledem na rostoucí výskyt bilinguality v populaci, který může ovlivnit výsledky těchto verbálních testů, však narůstá význam prostorových testů i v diagnostice psychiatrických poruch.
7. Prostorové metody vytvořené během této disertační práce podporují nálezy předchozích animálních studií a poukazují tak na fenomenologickou validitu aplikovaného glutamatergního modelu.
8. Tyto testy mohou být aplikované v budoucích komparativních studiích zaměřených na testování účinků léčiv cílených na zlepšení kognitivního deficitu u schizofrenie.

Použitá literatura

- Bubenikova-Valesova,V., Horacek,J., Vrajova,M., and Hoschl,C. (2008). Models of schizophrenia in humans and animals based on inhibition of NMDA receptors. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32, 1014-1023.
- Bures,J., Fenton,A.A., Kaminsky,Y., Rossier,J., Sacchetti,B., and Zinyuk,L. (1997). Dissociation of exteroceptive and idiothetic orientation cues: effect on hippocampal place cells and place navigation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 352, 1515-24.
- Fajnerova,I., Rodriguez,M., Horacek,J., Brom,C., Ceplova,Z., Bures,J., and Vlcek,K. (2011). Prostorová kognice a schizofrenie. *Psychiatrie* 15, 14-21.
- Hanlon,F.M., Weisend,M.P., Hamilton,D.A., Jones,A.P., Thoma,R.J., Huang,M., Martin,K., Yeo,R.A., Miller,G.A., and Canive,J.M. (2006). Impairment on the hippocampal-dependent virtual Morris water task in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 87, 67-80.
- Jeffery,K.J. (2003). *The neurobiology of spatial behaviour* (Oxford: Oxford University Press).
- Morris,R. (1984). Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods* 11, 47-60.
- Meyer-Lindenberg,A.S., Olsen,R.K., Kohn,P.D., Brown,T., Egan,M.F., Weinberger,D.R., and Berman,K.F. (2005). Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 379-386.
- Vlcek,K., and Laco,J. (2014). Neural correlates of spatial navigation changes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Front Behav. Neurosci.* 8, 89.
- Weniger,G., and Irlle,E. (2008). Allocentric memory impaired and egocentric memory intact as assessed by virtual reality in recent-onset schizophrenia. *Schizophr. Res.* 101, 201-209.

Podíl práce autorky na experimentální části disertační práce:

Preklinická část:

Experiment I: Design studie, interpretace experimentů a tvorba publikace

Klinická část:

Experiment II – Design studie, design virtuálního testu, vyšetřování pacientů a zdravých kontrol, analýza dat, sepisování publikace

Experiment III - Design studie, finální úprava virtuálního testu pro klinickou populaci, vyšetřování pacientů a zdravých kontrol, participace na analýze dat, interpretace výsledků, sepisování publikace

Experiment IV- Design studie, vyšetřování pacientů a kontrol, participace na analýze dat, sepisování publikace

Seznam publikací

1. publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace:

a) IF publikace: **Fajnerová I**, Rodriguez M, Levčík D, Konrádová L, Mikoláš P, Brom C, Stuchlík A, Vlček K and Horáček J (2014a) A virtual reality task based on animal research – spatial learning and memory in patients after the first episode of schizophrenia. *Front. Behav. Neurosci.* **8**:157. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00157 (IF 4,2)

Rodriguez M, Spaniel F, Konradova L, Sedlakova K, Dvorska K, Prajsova J, Kratochvilova Z, Levcik D, Vlcek K, and **Fajnerova I** (2015a) Comparison of Visuospatial and Verbal Abilities in First Psychotic Episode of Schizophrenia Spectrum Disorder: Impact on Global Functioning and Quality of Life. *Front. Behav. Neurosci.* (IF 3,3) **9**:322. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00322

Nekovarova T, **Fajnerova I**, Horacek J and Spaniel F (2014) Bridging disparate symptoms of schizophrenia: a triple network dysfunction theory. *Front. Behav. Neurosci.* **8**:171. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00171. (IF 4,2)

Lobelova V, Entlerova M, Svojanovska B, Hatalova H, Prokopova I, Petrasek T, Vales K, Kubik S, **Fajnerova I**, Stuchlik A. (2013). Two learning tasks provide evidence for disrupted behavioural flexibility in an animal model of schizophrenia-like behaviour induced by acute MK-801: a dose-response study. *Behav Brain Res.* **2013**;246:55-62. (IF 3,4)

Zemanova A, Stankova A, Lobellova V, Svoboda J, Vales K, Vlcek K, Kubik S, **Fajnerova I**, Stuchlik A. (2013). Visuospatial working memory is impaired in an animal model of schizophrenia induced by acute MK-801: an effect of pretraining. *Pharmacol Biochem Behav.* **2013**;106:117-23. doi: 10.1016/j.pbb.2013.03.014 (IF 2,6)

b) Recenzované publikace: **Fajnerová I**, Vlček K, Brom C, Dvorská K, Levčík D, Konrádová L, Mikoláš P, Ungrmanová M, Bída M, Blahna K, Španiel F, Stuchlík A, Horáček J, Rodriguez M. (2015). Virtual Spatial Navigation Tests Based on Animal Research: Spatial Cognition Deficit in First Episodes of Schizophrenia. Book chapter

in: *Recent Advances on Using Virtual Reality Technologies for Rehabilitation*. Paul M Sharkey & Joav Merrick (eds), Nova Publishing. ISBN: 978-1-63484-027-9.

Fajnerova I, Rodriguez M, Spaniel F, Horacek J, Vlcek K, Levčík D, Stuchlík A, Brom C. (2015) Spatial navigation in virtual reality - from animal models towards schizophrenia: Spatial cognition tests based on animal research. *IEEE Virtual Rehabilitation Proceedings (ICVR)*: 44- 50. <http://ieeexplore.ieee.org/>.

Fajnerova I, Rodriguez M, Vlček K, Konrádová L, Mikoláš P, Dvorská K, Levčík D, Ungrmanová M, Brom C, Horáček J, Stuchlík A. (2013). Spatial memory in a virtual arena Human virtual analogue of the Morris water maze in schizophrenia (short paper). *International Conference of Virtual rehabilitation*. 26. - 29. 8. 2013, Philadelphia, USA: <http://ieeexplore.ieee.org/>, doi: [10.1109/ICVR.2013.6662118](https://doi.org/10.1109/ICVR.2013.6662118).

Fajnerová, I., Rodriguez, M., Horáček, J., Brom, C., Čeplová, Z., Bureš, J., Vlček, K. (2011). Spatial Cognition in Schizophrenia. (Prostorová kognice a schizofrenie). *Psychiatrie*; 15 (Suppl. 2):14-21.

2. publikace in extenso bez přímého vztahu k tématu dizertace

a) **Fajnerova I**, Kenney J, Lobellova V, Okrouhlicova S, Stuchlík A, Klement D. (2014). Can rats solve the active place avoidance task without the room-bound cues? *Behav Brain Res*. 2014 Jul 1;267:126-32. doi: 10.1016/j.bbr.2014.03.028. (IF 3,028)

b) Rodriguez M, Kratochvilova Z, Kuniss R, Vorackova V, Dorazilova A, **Fajnerová I** (2015). Case Report: Is verbal cognitive performance in bilingual neuropsychiatric patients test-language dependent? *Psych Journal*. 4(4): 208–217.