

VÝZKUMNÝ ZÁMĚR 3 - FARMAKOLOGICKÉ A NEFARMAKOLOGICKÉ METODY LÉČEBNÉHO OVLIVNĚNÍ GLUTAMÁTERGNĚ MEDIOVANÝCH NEUROPLASTICKÝCH ZMĚN

1.1.1. Abstrakt

Kognitivní deficit je jedním z hlavních příznaků neuropsychiatrických a neurodegenerativních poruch jako jsou schizofrenie, bipolární porucha, obsedantně kompulzivní porucha a mírná kognitivní porucha. Deficit se projevuje v různé míře závažnosti podle typu a délky onemocnění. Podíváme-li se na kognitivní deficit z neurobiologického hlediska, je pro nás klíčová role glutamátergní transmise. Glutamát je jako nejčastější excitační neurotransmitter zodpovědný právě za vyšší mozkové funkce, mezi něž patří i kognitivní funkce (např. paměť, rychlost zpracování informací a exekutivní funkce) a s nimi související kognitivní strategie a fungování v každodenním životě. Přes heterogenitu zmíněných poruch, je výskyt kognitivního deficitu v souvislosti s narušenou glutamátergní transmisí hlavním pojítkem mezi těmito nemocemi.

Glutamátergní psychofarmaka jsou dnes právě z tohoto důvodu intenzivně zkoumána v souvislosti s několika neuropsychiatrickými onemocněními. Do popředí zájmu se dostává nejen prokognitivní účinek nekompetitivních antagonistů NMDA receptorů jako je memantin, ale také antidepressivní účinek NMDA antagonisty ketaminu u depresivní poruchy.

Vedle farmakologické léčby zacílené na regulaci glutamátergní transmise může dojít ke zlepšení kognitivních funkcí také prostřednictvím nefarmakologických metod, zejména dlouhodobým a intenzivním tréninkem oslabených oblastí kognice. Z neurobiologického hlediska je podkladem kognitivního tréninku princip synaptické plasticity neuronálního systému, kdy může díky dlouhodobé potenciaci (long-term potentiation, LTP) docházet k dlouhodobým pozitivním změnám v postižených oblastech mozku a tím i obnově zde souvisejících oslabených poznávacích funkcí. Komplexní kognitivní trénink, neboli kognitivní remediace, tak může přispět k augmentaci farmakologické léčby. Moderní technologie, například virtuální realita a s ní související pomůcky pro 3D zobrazení, nám dnes umožňují vytvářet kognitivní úkoly blízké reálným životním situacím, což zvyšuje jejich ekologickou validitu. Nedílnou součástí kognitivní remediace jsou ale i různorodé technické pomůcky jako např. kalendář nebo další předměty sloužící k upomínání na nejrůznější úkoly. Trénink kognitivních funkcí může být navíc umocněn o využití stimulačních metod v zasažených oblastech mozku (repetitivní transkraniální stimulace, transkraniální stimulace stejnosměrným proudem).

Cílem tohoto výzkumného záměru je sledovat glutamátergní přenos u vybraných neuropsychiatrických a neurovývojových onemocnění v souvislosti s farmakoterapií a s nefarmakologickými přístupy v klinické praxi.

Vedoucí pracovníci odborného týmu:

- prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D., FCMA
- PhDr. Mabel Virginia Rodriguez Manchola, Ph.D.
- Doc. MUDr. Aleš Bartoš, Ph.D.
- Mgr. et Mgr. Iveta Fajnerová, PhD.
- MUDr. Pavla Stopková, PhD.



- MUDr. Tomáš Novák, PhD.
- RNDr. PhDr. Tereza Nekovářová, PhD.

Garant výzkumu: PhDr. Mabel Virginia Rodriguez Manchola, Ph.D.

Hlavní řešitel: NUDZ

1.1.2. Současný stav poznání

Kognitivní deficit postihující například paměť, pozornost nebo schopnost rozhodování, je nedílnou součástí mnoha neuropsychiatrických a neurodegenerativních onemocnění jako jsou schizofrenie (SCH), bipolární afektivní porucha (BAP), obsedantně kompulzivní porucha (OCD) či mírná kognitivní porucha (MKP). Podoba a hloubka deficitu je velice heterogenní. Zatímco komplexní deficit se vyskytuje, zejména u SCH, MKP a Alzheimerovy nemoci (AN), u jiných onemocnění může být postižena jen určitá kognitivní funkce. V případě OCD jde např. o narušení inhibiční kontroly a kognitivní flexibility (Chamberlein et al, 2006). Kognitivní deficit se navíc může vyskytnout již během prodromální fáze onemocnění (například u SCH nebo AN), kde postihuje zpravidla schopnost rozhodování, mentální výkonnost a flexibilitu jedince (REF). Hloubka deficitu se také liší.

Zejména při porovnání schizofrenie a bipolární poruchy se ukazuje, že rozdíly v kognitivním deficitu mají spíše kvantitativní než kvalitativní podobu (Stefanopoulou et al., 2009). Ve srovnání s neurodegenerativními nemocemi je deficit u neuropsychiatrických poruch často pomalu progredující, nicméně přítomnost symptomatologie má vliv na jeho profil. V případě BAP je výkon na emoce-závislý, nebo "horké (hot)", a emoce-nezávislý, nebo "(cold)" (Roiser et al., 2009). Z neurobiologického hlediska je pro nás klíčová role glutamátu, který je jako hlavní excitační neurotransmitér zodpovědný za regulaci vyšších kognitivních funkcí jako jsou učení či paměť.

Glutamatergní (AMPA a NMDA) receptory hrají klíčovou roli v regulaci kognitivních funkcí na úrovni synaptického přenosu. NMDA (N-methyl D-aspartat) receptory regulují sílu glutamatergních synapsí pomocí transdukce intenzity a časové koincidence pre- a post-synaptických aktivací. NMDA receptor tak slouží jako "detektor koincidence", který oslabuje nebo posiluje synaptickou aktivitu a tím i plasticitu neuronálního systému (Tabone, Ramaswami, 2012). Právě tento mechanismus je molekulárním podkladem adaptivní schopnosti mozku především v souvislosti s učením a pamětí. S ohledem na prokognitivní efekty se psychofarmaka modulující glutamatergní transmissi dostávají do popředí zájmu preklinického a klinického výzkumu (Olivares et al, 2012).

Přes značnou heterogenitu na půdě neuropsychiatrie a neurologie je dysregulace glutamatergní transmise pravděpodobně podkladem kognitivního deficitu u mnoha těchto onemocnění. Glutamatergní dysregulace může vést k výše popsaným změnám v oblasti kognitivních schopností v podobě komplexního deficitu (např. u SCH, BAP a AN) anebo narušení specifických schopností (např. kognitivní inhibice u OCD).

U pacientů se schizofrenií pozitivní příznaky typicky reagují na léčbu, zatímco negativní a kognitivní symptomy často přetrvávají a přispívají k chronické invaliditě. Schizofrenie je také spojena s rozsáhlými neurokognitivními deficity - včetně poruch v oblasti exekutivních funkcí, učení, paměti a rychlosti zpracování. Kognitivní deficit se považuje za základní charakteristiku nemoci a může předcházet rozvoji akutní fáze onemocnění. Současná farmakologická léčba je založena na dopaminovém modelu schizofrenie, který



předpokládá dopaminergní dysfunkci jako základ symptomů a rozvoje kognitivního deficitu. I když je tento model účinný v léčbě některých pacientů, většina z nich vykazuje přetrvávající postižení navzdory tomu, že dostávala nejlepší dostupnou léčbu.

Během posledních dvou dekad, vědci vyvinuli alternativní koncepční modely SCH založené na psychotomimetických účincích sloučenin, jako je fencyklidin (PCP) a ketamin. Tyto sloučeniny fungují především blokováním glutamátu typu N-methyl-D-aspartátu (NMDA) (NMDARs), který vedl výzkumné pracovníky k zaměření na glutamatergickou neurotransmisi a NMDAR jako základ pro nový vývoj léků. V případě schizofrenie je na podkladě glutamatergní dysregulace vysvětlován rozvoj typických symptomů onemocnění. Výsledky studií využívajících magnetickou spektroskopii potvrzují glutamatergní dysregulaci u schizofrenie v kortikálních a subkortikálních oblastech pomocí MRI spektroskopie (Meritt et al., 2016). Podání antagonistů NMDA glutamatergních receptorů (např. ketaminu) vede u zdravých lidí k simulaci symptomů podobných schizofrenii a to nejen symptomů pozitivních, ale také kognitivního deficitu (Bubeníková-Valešová, 2008).

Nekompetitivní antagonisté NMDA receptorů, jako např. memantin ovlivňují glutamátergní přenos u Alzheimerovy nemoci a jsou nejlepším důkazem, že glutamát hraje klíčovou roli v narušených paměťových pochodech u Alzheimerovy nemoci. Memantin blokuje chronickou stimulaci NMDA receptorů abnormálně vysokými koncentracemi glutamátu v klidovém stavu. Na druhou stranu musí být zachována fyziologická aktivace NMDA receptorů, což je nutné pro učení a pamatování. Jedná se tedy o částečný antagonismus. Memantin působí na dva související děje: 1) ovlivňuje poměr signálu a šumu na postsynaptickém neuronu, 2) snižuje zvýšený vtok kalcia do neuronu.

Za fyziologických okolností vytváří synaptická aktivace glutamátem signál, který je registrován v existujícím šumu pozadí, pokud je dostatečný poměr mezi velikostí signálu a šumu. Tím je zajištěno učení a tvorba paměťových stop. V případě Alzheimerovy nemoci je ale šum pozadí zvýšený, čímž se znesnadňuje odhalení signálu. Do tohoto stavu zasahuje memantin příznivě tím, že snižuje šum pozadí a tím i obnovuje učení a formování paměti. Částečnou bloádou se navíc zmenší vstup vápníku do neuronu, což sníží excitotoxický efekt glutamátu, proto se uvažuje i o neuroprotektivním účinku memantinu (Bartoš a Roth, 2015).

Preklinické a klinické studie zaměřené na modulaci glutamátergní transmise nejsou ale výjimkou ani při poruchách vyznačujících se deficitem inhibičních procesů (inhibice kognitivní, motorické a behaviorální), včetně bipolární afektivní poruchy (BAP), obsesivně-kompulzivní poruchy (OCD), poruchy pozornosti s hyperaktivitou, Tourettova syndromu, trichotillomanie a dalších příbuzných neurotických onemocnění (Grados et al, 2015). OCD patří mezi psychické poruchy, u kterých účinnost tradiční biologické léčby, ovlivňující zejména monoaminergní neurotransmisi (serotoninu a dopaminu), nebývá příliš vysoká a nevede u všech pacientů k dosažení remise. I proto je dnes pozornost věnována glutamatergní dysregulaci, která přispívá k rozvoji OCD symptomů. Studium glutamatergních léčiv (např. memantin, ketamin, D-cycloserin, glycin, N-acetylserin, lamotrigine a další) zatím ale nepřináší plně uspokojivé výsledky (Pittenger et al., 2015).



Dysregulace glutamaterní transmise se sleduje také v souvislosti s depresivní poruchou, kde i přes širokou paletu dostupných farmak, jen polovina pacientů odpoví na první zvolené monoaminergní antidepresivum a pouze 10-20% pacientů má šanci na dosažení remise po opakovaných léčebných pokusech (Rush et al., 2006, Trivedi, 2013). Větší část pacientů s depresí je tudíž nadále vystavována nepříznivým neurobiologickým dopadům onemocnění a zůstává ve zvýšeném riziku suicidality, zejména v období zdlouhavého čekání na nástup antidepresivního účinku. V posledních letech sledujeme posun v paradigmatu výzkumu, a to ve smyslu předpokládané rezistence na běžná antidepresiva směrem k alternativním patofyziologickým mechanismům využívajících neuroplasticity.

Centrem zájmu se tak stává jednak glutamát, nyní považovaný za primární mediátor afektivních poruch (Sanacora et al., 2012), a také podíl imunitních mechanismů, jakožto potentních modulátorů neuroplasticity. Většina neuroplastických změn probíhá v glutamatergních neuronálních okruzích a klinická evidence glutamatergní dysregulace jako patofyziologického mechanismu deprese v posledních letech promptně narůstá – prokázala se zejména pozitivní korelace mezi plazmatickou hladinou glutamátu a závažností depresivní symptomatologie (Kendel et al., 2005, Mitani et al., 2006, Sanacora et al., 2012), ale i pokles sérové hladiny glutamátu po úspěšné terapii deprese (Kucukibrahimoglu et al., 2009). Spektroskopické studie dále potvrzují zvýšení extracelulárních hladin glutamátu v okcipitální, frontální a cingulární kůře depresivních pacientů (Sanacora et al., 2004, Hasler et al., 2007, Grimm et al., 2012). Jedním z převratných bodů ve výzkumu deprese bylo zjištění promptního antidepresivního efektu molekuly ketaminu, NMDA antagonisty, poprvé popsáno u lidí v roce 2000 (Berman et al. v 2000).

Farmakoterapie neuropsychiatrických poruch často není dostatečně účinná a u mnoha diagnóz nevede sama o sobě k dosažení plné remise (např. u BAP, OCD) anebo k odstranění kognitivního deficitu (v případě MKP/AN a SCH). Kromě farmakoterapie se proto v léčbě neuropsychiatrických onemocnění uplatňují i další nefarmakologické přístupy jako jsou kognitivní remediace a stimulační metody (rTMS, tDCS) a i různé formy strukturované psychoterapie (např. KBT).

Zejména kognitivní remediace (náprava) je důležitou součástí léčby neuropsychiatrických a neurodegenerativních onemocnění, u kterých dochází ke komplexnímu nebo parciálnímu kognitivnímu deficitu. Tato intervence se ukazuje jako efektivní způsob, kterým lze pozitivně ovlivnit nejen kognitivní deficit, ale také psychosociální fungování v každodenním životě (např. Wykes et al., 2011; Huckans et al., 2013). Jak ukazuje řada vědeckých studií (např. Willis, Tennstedt, Marsiske et al., 2006; Mowszowski, Batchelor, Naismith et al., 2010; Buschert, Friese, Teipel et al., 2011; Buschert, Giegling, Teipel et al., 2012; Woods, Aguirre, Spector et al., 2012), osoby s MKP a osoby v preklinickém stádiu mohou profitovat především z kognitivního tréninku a z kognitivní rehabilitace.

Vhodnou a včasnou intervencí v některých případech můžeme oddálit progresi do demence a zkvalitnit život pacientů (např. Willis, Tennstedt, Marsiske et al., 2006; Mowszowski, Batchelor, Naismith et al., 2010; Buschert, Friese, Teipel et al., 2011; Buschert, Giegling, Teipel et al., 2012; Woods, Aguirre, Spector et al., 2012). Kognitivní remediace vykazují i dlouhodobý efekt v podobě příznivého vlivu na relapsy nemoci (nižší počet relapsů a větší rozestupy mezi nimi), uplatnění klientů ve společnosti - studium, či nalezení zaměstnání- (Tao et al., 2015) a zmírnění symptomů (např. Cella et al., 2016; Huckans et al., 2013). Výsledky kognitivní intervence jsou příznivé, ale heterogenní. Důvodem této heterogeneity je především způsob



intervence, ale liší se také v zacílených oblastech. Právě využití dosavadních poznatků o roli glutamatergní transmise na kognici slibuje nový přístup při kognitivním tréninku. Zacílené oblasti by měly být paměťové a exekutivní funkce, rychlost zpracování, inhibice a mentální flexibilita.

Dlouhodobý a intenzivní trénink oslabených kognitivních funkcí může vést k pozitivním změnám na několika úrovních. Při procvičování například verbální paměti (např. u SCH, BAP a MKP), může díky principu dlouhodobé potenciace posilující dosavadní synaptická spojení, docházet k dlouhodobě lepším výsledkům v této kognitivní doméně. Změny pozorované u kognitivních schopností po absolvování kognitivní remediace jsou reflektovány nejen v podobě zlepšení výsledků v neurokognitivních testech, ale také na úrovni modulace narušené neurotransmise, zvýšené funkční konektivity cílových oblastí mozku a tedy i zapojení velkých neurálních sítí (DMN, SN a CEN), či na zvýšení intrahemisférového přenosu informací při řešení úkolu tuto doménu zatěžující (Penadés et al. 2013).

Značná pozornost je dnes věnována také využití nových technologií v terapii duševních poruch. Mezi nejčastější metody patří zejména tvorba terapeutických her v prostředí virtuální reality (VR), která se uplatňuje v kognitivní remediaci narušených kognitivních funkcí, ale také jako prostředek expoziční terapie zejména u úzkostných poruch (Fajnerova et al, 2016).

Jedním z dalších přístupů ke zlepšení kognitivního fungování je přímé ovlivnění kortikální excitability a metabolismu (např. rTMS, TDCS) v zasažených oblastech mozku (Mohr et al...). Tyto metody mohou mít potenciál jako potenciace v léčbě neuropsychiatrických a neurodegenerativních onemocnění. Zatím se však zvláště stimulační parametry mezi studiemi značně liší a pravděpodobně následně ovlivní účinnost léčby (Elder, Taylor, 2014). Nové sjednocení paradigma může objasnit účinnost těchto intervencí.

Na důležitost vzájemného provázání farmakoterapie s nefarmakologickými přístupy upozorňují nejen klinické ale i preklinické studie. V pre-klinických studiích byl rozsáhle testován účinek agonistů NMDA glutamatergních receptorů jako doplňku ke kognitivní remediaci. Srovnání D-cycloserinu (parciálního agonisty) a D-serinu (plného agonisty) prokázalo, že D-serin je účinnější při zvyšování funkce NMDA receptorů, a tedy i pro kognitivní remediaci zaměřenou na pracovní paměť a rozpoznávání u myši. Pozorované zlepšení bylo spojena s měřitelným zvýšením hippokampálního D-serinu. Na potřebu kombinování farmakoterapie s nefarmakologickými metodami upozorňují i další studie např. v souvislosti s léčbou symptomatologie u OCD. Praško (2008) poukazuje zejména na vhodnost kombinace farmakoterapie a psychoterapie v podobě kognitivně-behaviorální terapie (KBT) a uvádí, že pokud nedochází k žádoucímu efektu farmakoterapie, je možné jednotlivá antidepresiva kombinovat, augmentovat i metodou EEG biofeedbacku nebo rTMS.

Současný stav poznání ukazuje na roli glutamatergní transmise jak v klinických tak i kognitivních symptomech. Podle dosavadních nálezů se zdá, že tato transmise může být ovlivňována jak farmakologicky tak i nefarmakologicky (Medeiros et al. 2012). Cílem tohoto výzkumného záměru je sledovat glutamatergní přenos u vybraných neuropsychiatrických a neurovývojových onemocnění v souvislosti s farmakoterapií a s nefarmakologickými přístupy v klinické praxi.



Literatura:

- 1) Bora E, et al. 2015. Schizophr Bull. 1-10.
- 2) Elder GJ and Taylor JP, 2014. Alzheimer's Research & Therapy. 6(9):74.
- 3) Fajnerova I, et al. 2016. Praha: Galén, pg: 351-362
- 4) Fatouros-Bergman H, et al. 2014. Schizophr Res. 158(1-3), 156-162.
- 5) Chamberlain SR, et al. 2006. Am J Psychiatry. 163(7):1282-4.
- 6) Kantrowitz J, et al. 2012. Current opinion in psychiatry 25.2: 96–102.
- 7) Martinez-Aran A, et al. 2004. Am J Psychiatry. 161(2): 262-270.
- 8) Medeiros LF, et al. 2012. Frontiers in Psychiatry. 3:110.
- 9) Merritt K, et al. 2016. JAMA Psychiatry. 73 (7): 665–674.
- 10) Mesholam-Gately RI, et al. 2009. Neuropsychology. 23(3), 315-336.
- 11) Olivares D, et al. 2012. Curr Alzheimer Res. 9(6):746-58.
- 12) Rodriguez M, et al. Cluster analysis and correlations between cognitive domains: cognitive performance in a Czech sample of first episodes schizophrenia
- 13) Roiser JP, et al. 2009. Bipolar Disord. 11(2):178-89.
- 14) Saykin AJ, et al. 1994. Arch Gen Psychiatry, 51(2), 124-131.
- 15) Snowball A, et al. 2013. Current Biology. 23(11): 987 – 992.
- 16) Spectrum disorders - Preliminary results. Psychiatrie. 2017, 21(1), 4-11.
- 17) Tabone C, et al. Neuron. 74(5): 767 – 769.
- 18) Voráčková V, et al. 2016. Cognitive Remediation Journal. 5(1), 3-15.



1.1.3. Vazba na stávající výzkum žadatele a partnerů projektu

Klíčovou roli v řešení výzkumného záměru 3 bude hrát Národní ústav duševního zdraví (NUDZ), jež se dlouhodobě věnuje výzkumu neuropsychologie a neurobiologie duševních poruch v klinické populaci. Důraz je přitom kladen na provázanost farmakologických a nefarmakologických přístupů. Navrhované výzkumné aktivity jsou cíleny na celé spektrum psychických poruch, především se však soustředí na výzkum psychotických onemocnění, zejména schizofrenie, afektivních poruch, úzkostných poruch a neurodegenerativních onemocnění, zejména mírnou kognitivní poruchu a Alzheimerovou demenci. Sledujeme zejména neurobiologické, kognitivní a behaviorální koreláty v souvislosti s novými glutamatergními psychofarmaky (např. ketamin u depresivní poruchy) a nefarmakologickými metodami, které mají potenciál ovlivňovat narušenou glutamatergní transmissi u výše zmíněných poruch.

V diagnostickém a terapeutickém procesu využíváme celou řadu moderních metod jako je kognitivní testy a tréninkové úlohy vytvořené v prostředí virtuální reality, funkční magnetická rezonance (fMRI), elektroencefalografie (EEG) a jejich simultánní registrace a následná analýza pomocí pokročilých metod (funkční konektivita, entropie apod.), polysomnografie a stimulační metody rTMS, tDCS. Současně jsou studované parametry neurokognitivních funkcí korelovány s biochemickými a neuroanatomickými biomarkery, zejména MRI morfologií a spektroskopií neurotransmiterů v cílových oblastech mozku. Jako zcela unikátní pracoviště v České republice a jedni z několika center na světě realizujeme klinické studie u zdravých dobrovolníků i pacientů s využitím glutamatergních farmak, především ketaminu, a to jak s cílem porozumět neurobiologii onemocnění, tak i s cílem terapeutickým.

Pracoviště NUDZ také realizuje unikátní projekty zaměřené na komplexní terapii se zaměřením na kognitivní deficit, psychoedukaci a sociální zařazení pacientů výše zmíněných diagnostických skupin, zaměřenou také na vývoj metod s využitím nových technologií jako je virtuální realita a biofeedback. Projekt bude navazovat na níže uvedené výzkumné granty, které byly/jsou realizovány v našem centru a zásadním způsobem je také rozšíří. V níže uvedeném výčtu je uveden přehled několika nejvýznamnějších:

- 16-13093S Kognitivní profily u pacientů s první atakou u onemocnění schizofrenního spektra a jejich vztah k běžnému dennímu fungování
- NT/13386 – 4 Vývoj diagnostických testů pro stanovení kognitivního deficitu u pacientů se schizofrenií na základě studia narušení prostorové navigace v animálním modelu onemocnění
- 15-08577S Afektivní odpověď na vizuální umění: propojení uměnovědného a neurovědního pohledu
- 16-01781S Kognitivní prediktory neurodegenerativních onemocnění
- 15-34524A Patofyziologický podklad neuronálních okruhů u OCD: Translační studie zacílená na glutamatergní regulaci v přední cingulární kůře
- 17-30833A Role frontotemporální komunikace v narušení kognitivní koordinace a flexibility u schizofrenie: Translační studie
- 7F14236 Přirozenost v oblasti vylepšování kognitivních schopností člověka
- P304/12/G069 Projekt excelence v oblasti neurověd
- 16-32696A Využití strojového učení v analýze dat z magnetické rezonance za účelem zlepšení časné diagnostiky schizofrenie a bipolární poruchy



- 15-29900A Účinnost a funkční změny mozku při léčbě deprese transkraniální stimulací stejnosměrným proudem (tDCS) v porovnání s venlafaxinem
- 15-33250A Predikce terapeutické odpovědi u pacientů s depresivním onemocněním pomocí nových metod EEG analýzy.
- 15-28998A Endofenotypy psychotického onemocnění
- 17-32478A Vývojová dynamika klinických a neurofyzilogických nálezů u dětí a adolescentů v genetickém riziku bipolární afektivní poruchy
- 7E12038 Development of a Novel FGL Therapy and Translational Tests for Regenerative Treatment of Neurological Disorders
- NT13403 Úloha mTOR (mammalian target of rapamycin) signální dráhy v antidepresivním účinku ketaminu a antidepresiv u pacientů s depresivní poruchou: translační studie
- NS10379 Změny QEEG kordance a EEG konektivity po podání subanestetické dávky ketaminu u pacientů s depresivní poruchou - randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná, zkřížená studie
- 1M0517 Centrum neuropsychiatrických studií CNS
- Sociální inovace v oblasti sociální začleňování a přístupu na trh práce pro nejohroženější skupiny (R-ITAREPS)

Realizace projektu zásadně zkvalitní výzkumný potenciál centra k realizaci experimentů, stejně tak rozšíří technickou vybavenost klinických pracovišť a umožní 1) významně zefektivnit stávající diagnostické a terapeutické postupy a metodiky a 2) kvalitativní i kvantitativní prohloubení spolupráce zejména se zahraničními partnery projektu i subjekty aplikační sféry.

Zásadním přínosem však bude i realizace remediačních programů se zaměřením na pacienty psychiatrických klinik, které tak umožní prostřednictvím nových metod zlepšit kvalitu již zavedených postupů a zkvalitnění péče o duševně nemocné s cílem jejich budoucího zařazení do sociální komunity. Klíčovou roli zde hraje zejména zařazení nových postupů a technologií (zejména využití různorodých pomůcek pro kognitivní trénink, ale i zařízení pro zobrazení kognitivních her ve virtuální realitě s cílem trénovat narušené kognitivní funkce v ekologicky validním prostředí, např. virtuální nemocnice, nebo města.

Tento posun je zcela klíčovým, neb umožní zcela unikátní vývoj centra směrem k využití nových technologií v klinické praxi a zapojení aplikační sféry do dalšího vývoje klinických postupů, které jsou jinak těžko dostupné. Díky tomu se centrum stane unikátním subjektem mezinárodního významu, který bude „on demand“ a v klinickém kontextu realizovat výzkum směřující k vývoji zcela nových léčebných postupů. Vzhledem k rozsáhlé vývojové bázi a zavedení nových metodik bude následně možné zprostředkovat zejména počítačové diagnostické a tréninkové programy i dalším klinickým partnerům (klinikám, terapeutickým centrům apod.), jenž umožní částečné krytí klinického provozu a vývoje dalších metod, ale také rozšíření spolupráce s aplikační sférou a tím i získání dalších prostředků pro experimentální výzkum a vývoj.



Milníky výzkumného záměru č. 3

- 1) **Milník 1: 12/2018:** Vývoj online platformy pro kognitivní trénink pacientů v prostředí domova s cílem dlouhodobého udržení efektu remediačních programů, dále vytvoření remediačního programu v kombinaci se stimulačními metodami; pilotní testování a příprava metod pro analýzu efektivity podání ketamine;
- 2) **Milník 2: 12/2019:** pilotní testování celého programu remedie, nábor prvních subjektů upravení parametrů remediačního programu pro každou diagnózu, prezentace dosavadních výsledků v recenzované publikaci, pokračování v náboru subjektů, Testování skupiny nejméně 100 zdravých dobrovolníků (kohorta mladých i starších dobrovolníků 18-80 let) s cílem stanovit normativní výkon v jednotlivých VR úkolech. Zařazení virtuálních her a pomůcky FLEXIKOG do tréninkových programů dlouhodobé kognitivní remedie jednotlivých diagnostických skupin (Cíl 3) a sledování efektivity komplexního tréninku; dále nábor první skupiny pacientů trpících depresí a vyhodnocení dat; prezentace dosavadních výsledků na konferencích a v recenzované publikaci;
- 3) **Milník 3: 06/2021:** pokračování v náboru pacientů, průběžné vyhodnocování výsledků; zařazování pacientů s MKP a zdravých dobrovolníků do remediačního programu s cílem hodnotit efektivitu nového typu programu, pokračování programu dlouhodobé kognitivní remedie a hodnocení jeho efektivity, uvedení doplňkových remediačních metod do KBT programu a nábor pacientů trpících OCD s cílem hodnotit efektivitu nového typu programu ve srovnání s tradiční formou KBT, analýza normativních dat u zdravé populace pro jednotlivé věkové kategorie, aAnalýza dat získaných během kognitivní remedie pacientů. Srovnání jednotlivých diagnostických skupin, průběžné vyhodnocování výsledků
- 4) **Milník 4: 12/2022:** finální analýza dat; vyhodnocení studií; příprava a podání žádostí o certifikované metodiky; rozvoj spolupráce se subjekty aplikační sféry v oblasti zdravotních a sociálních inovací.

Očekávané výstupy výzkumného záměru č. 3

- 1) 9 publikací v časopisech s IF
- 2) prezentace výsledků na mezinárodních vědeckých konferencích
- 3) minimálně 3 certifikované metodiky
- 4) ověření použití výzkumných výsledků v klinické praxi
- 5) následné navázání spolupráce se subjekty aplikační sféry v oblasti zdravotních a sociálních inovací
- 6) podání mezinárodních grantových projektů

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 02 11 Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) vytvořené podpořenými subjekty	9



Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 02 16 Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) se zahraničním spoluautorstvím vytvořené podpořenými subjekty	3
Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: možnými dílčími výstupy realizace aktivity jsou výsledky, které jsou definovány dle Definice druhů výsledků výzkumu, experimentálního vývoje pro databázi RIV. Certifikované metodiky v oblasti diagnostiky a kognitivní remediaci	3

