

V Praze dne 22. srpna 2006

### *Posudek disertační práce*

MUDr. Marek Pérez: Cholinergní neuropřenos a kognitivní funkce ve vztahu ke schizofrenii

Tématem disertační práce je aktuální problematika poruch kognitivních funkcí u schizofrenie, jejich poruch a možnosti jejich ovlivnění. Autor se soustřeďuje především na cholinergní neurotransmisi, jejíž porucha hraje ústřední roli v etiopatogenezi primárních kognitivních poruch, demencí.

První část práce tvoří teoretický přehled, ve kterém se autor zabývá problematikou kognitivního deficitu u schizofrenie, poruchami jednotlivých domén kognitivních funkcí (paměti, pozornosti a exekutivních funkcí) a možnostmi jejich testování. Detailní je také přehled poznatků o cholinergním přenosu a možnostech jeho farmakologického ovlivnění. Krátce jsou zmíněny ostatní farmakologické intervence v terapii kognitivního deficitu. Praktickou částí disertační práce je dvojitě slepá studie adjuvantního podávání inhibitoru acetylcholinesterázy donepezilu pacientům se schizofrenií, diskuse nad výsledky a závěry. K práci jsou jako přílohy přiloženy reprinty čtyř článků, 2 přehledných a 2 originálních prací. MUDr. Pérez je ve 2 případech spoluautorem a ve 2 (včetně článku přijatého k publikaci v impaktovaném časopise) autorem prvním. Disertační práce obsahuje 180 citací, má celkový rozsah 106 stran bez příloh. Po formální stránce lze mít jen drobné výhrady – opakované použití „algorytmizace“ či „zchvaluje“ (str. 79).

V úvodní části autor prokázal velmi dobrou znalost problematiky, teoretická část je obsažná a přehledně strukturovaná. Chybí pouze definice a objasnění některých pojmů, což se týká zejména klíčového konceptu pracovní paměti, ten je rovněž zmiňován v souvislosti s testováním exekutivních funkcí, dále vymězení pojmů jako je „retrieval“, „recall“, „recognition“. Postrádám také základní citaci neuropsychologického textu, učebnice Lezakové (Lezak: Neuropsychological Assessment, 1995, 2004). Detailní a vyčerpávající je oddíl věnující se cholinergnímu přenosu, včetně jeho poruchám u schizofrenie a možnostem farmakologického ovlivnění. V kontrastu s tím je snad až příliš stručná a obsahově neúplná kapitola o farmakologických intervencích na ostatních neurotransmitterových systémech. To vynikne zejména v kontrastu s velmi dobrým přehledem, který je přiložen k práci v reprintu (Tůma a Pérez: Farmakologické přístupy ke kognitivnímu deficitu u schizofrenie, 2004).

Samotná práce, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie přídatné terapie kognitivního deficitu u schizofrenie donepezilem byla již dříve publikována in extenso v recenzovaném časopise a je také součástí příloh (Tůma et al, 2004); navíc, jak je zřejmé z poslední přílohy, další publikace budou následovat. Jedná o pečlivě metodicky připravenou a provedenou práci, která je mimořádná nejen v českém, ale i v mezinárodním kontextu. V disertační práci pak zarazí pár nepřesností – nesprávná definice nulové hypotézy (str. 38) a zejména ve výčtu vstupních kritérií absence základního kritéria, přítomnosti kognitivního deficitu (str. 39), což je však správně uvedeno v citovaném článku. Pokud by se nejednalo o nemocné se skutečným kognitivním deficitem, pak by studie ztrácela smysl. Ostatně jak autor sám diskutuje, negativní výsledek studie lze částečně vysvětlit poměrně mírným kognitivním deficitem u testovaných osob (str. 75, dále výsledky str. 52, graf č. 1). Ke zpracování dat byla použita metoda LOCF, celou studii dokončilo 32 z 41 nemocných, kteří podepsali informovaný souhlas. Není jasné, proč z analýzy byli vyřazeni 3 nemocní a proč byla naopak použita data ostatních 6 nemocných, kteří rovněž studii nedokončili (a jaké byly důvody jejich předčasného vyřazení). V analýze aktivní větve autor uvádí, že počáteční kognitivní výkon mimo jiné významně koreloval s vyšší dávkou risperidonu (str. 76-77, Tab. 24) – není jasné jak mohla průměrná dávka risperidonu v průběhu studie ovlivnit vstupní vyšetření před zahájením studie (Vizita 1).

V diskusi se autor nejprve vrací k teoretickým východiskům pro aplikaci inhibitorů acetylcholin esterázy v terapii kognitivního deficitu u schizofrenie, vyčerpávajícím způsobem diskutuje výsledky studie a zmiňuje též iniciativu MATRICS. V samotném závěru práce

postrádám jasné autorovo stanovisko k perspektívám ovlivnění cholinergní neurotransmise v terapii kognitivního deficitu u schizofrenie, vycházející jak z jeho hlubokých teoretických znalostí, tak z výsledků vlastní dvojité slepé studie a obdobných citovaných prací.

Závěrem lze shrnout, že přes drobné výhrady se jedná o velmi kvalitní práci, která potvrzuje znalosti a zájem o problematiku kognitivního deficitu u schizofrenie. Dizertační práce tvoří logický celek, od teoretického přehledu poruch kognitivních funkcí u schizofrenie, přes detailní pohled na úlohu cholinergní neurotransmise až po vlastní výzkum, originální dvojité slepou studii. Zvolené metody práce jsou adekvátní, její výsledky představují významný přínos pro českou psychiatrii, s mezinárodním dopadem a tudíž splnila sledovaný cíl. .

Dizertační práce prokazuje předpoklady MUDr. Marka Péreze k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem, proto ji doporučuji k obhajobě.

Doc. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.

Psychiatrické centrum Praha  
Ústavní 91  
181 03 Praha 8

tel. 266-003-320  
fax 266-003-366  
e-mail: [mohr@pcp.lf3.cuni.cz](mailto:mohr@pcp.lf3.cuni.cz)

#### Dotazy na autora:

1. V úvodu zmiňuje negativní vliv klasických antipsychotik na kognitivní funkce u schizofrenie; jak si vysvětluje nálezy z posledních studií ukazující na možný prokognitivní vliv nízkých dávek antidopaminergních antipsychotik? (Green et al, 2002; Mishara a Goldberg, 2004; Remillard et al, 2005; Keefe et al, 2004; 2006)
2. Pokud porucha cholinergní neurotransmise nehraje ústřední úlohu v etiopatogenezi kognitivního deficitu u schizofrenie, které jsou podle jeho názoru tedy ty klíčové mechanismy a nejperspektivnější farmakologické možnosti při jejich ovlivnění?

Reference:

Lezak MD. Neuropsychological Assessment. Fourth Edition. New York: Oxford University Press, 2004.

Rodriguez M, Mohr P. Paměť a schizofrenie. Psychiatrie pro praxi 2004;3:118-122.

Green MF, Marder SR, Glynn SM, McGurk SR, Wirshing WC, Wirshing DA, Liberman RP, Mintz J. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone. Biol Psychiatry 2002, 51: 972–978.

Keefe RS, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoorn MM, Lewine RR, Yurgelun-Todd DA, Gur RC, Tohen M, Tollefson GD, Sanger TM, Lieberman JA. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. Am J Psychiatry 2004, 161: 985–995.

Keefe RS, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoorn MM, Rock SL, Woolson S, Tohen M, Tollefson GD, Sanger TM, Lieberman JA; HGDH Research Group. Long-term neurocognitive effects of olanzapine or low-dose haloperidol in first-episode psychosis. Biol Psychiatry 2006;59:97-105.

Mishara AL, Goldberg TE: A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. Biol Psychiatry 2004, 55: 1013–1022.

Remillard S, Pourcher E, Cohen H. The effect of neuroleptic treatments on executive function and symptomatology in schizophrenia: a 1-year follow up study. Schizophr Res. 2005;80:99-106.