

DISERTAČNÍ PRÁCE

CHOLINERGNÍ NEUROPŘENOS A KOGNITIVNÍ FUNKCE

VE VZTAHU K SCHIZOFRENIÍ

Hradec Králové 2006

MUDr.Mgr.Marek Pérez

Klinika psychiatrie Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty
Univerzity Karlovy v Hradci Králové.

Přednosta kliniky a vedoucí katedry: Prof.MUDr.Jan Libiger, CSc.

CHOLINERGNÍ NEUROPŘENOS A KOGNITIVNÍ FUNKCE

VE VZTAHU K SCHIZOFRENIÍ

MUDr.Mgr.Marek Pérez

Disertační práce

Hradec Králové 2006

Poděkování

Děkuji prof. MUDr. Janu Libigerovi, CSc., vedoucímu katedry psychiatrie LF UK v Hradci Králové za námět práce, za metodologické podněty při sestavování výzkumného plánu, za řadu inspirujících odborných podnětů a za zprostředkování důležitých odborných kontaktů.

Děkuji školiteli prim.MUDr. Ivanu Tůmovi, CSc. za odborné vedení ve všech fázích doktorandského studia, za průběžné připomínky, které umožnily dodržet potřebnou metodologickou úroveň práce, za řadu osobních konzultací ve všech fázích její realizace a také za rozhodující přímou účast na realizaci grantové fáze projektu.

Oběma jmenovaným patří zvláštní dík za dobrou vůli, trpělivost, lidskost a inspirující přístup k provádění neuropsychiatrického výzkumu. Bez jejich podpory by práce nemohla vzniknout.

Děkuji týmu spolupracovníků, kteří se osobně podíleli na provádění výzkumu. Zejména děkuji prim. MUDr. Evě Kadlecové, CSc., prim. MUDr. Markétě Zemanové.

Děkuji prim. MUDr. Vlastě Hanuškové, prim. MUDr. Petru Tarabovi a kolektivu pracovníků psychiatrické léčebny v Opavě za vstřícný přístup při náboru pacientů.

Děkuji Mgr.Aleně Zajícové, vedoucí Lékárny Státní Slezské nemocnice v Opavě za technickou pomoc s přípravou výzkumné medikace.

Děkuji psychologům, Mgr.Zuzaně Říhové a PhDr.Tomáši Plachkému za asistenci při sestavování neuropsychologické baterie, za poskytnutí odborných materiálů a za přímou účast při administraci psychometrických testů.

Za odbornou pomoc s matematicko-statistickým vyhodnocením dat a za obdivuhodný altruismus bych rád poděkoval prof. Ing. Oldřichu Pytelovi, DrSc. z katedry organické chemie Fakulty Chemicko-technologické Univerzity Pardubice.

Děkuji Ing. Kudrnové, za pomoc při administrativním zpracování grantové žádosti. Za pomoc s vyřízením ekonomických a účetních náležitostí grantového projektu patří dík i ekonomickému náměstkovi Psychiatrické léčebny v Opavě, Ing. Arnoštu Gracovi a vedoucí účtárny p. Benkové.

Děkuji doc.MUDr. Miloši Vojtěchovskému, CSc. za možnost seznámit se s jeho habilitační prací.

MUDr.Mgr.Marek Pérez

1. Kognitivní deficit schizofrenie.....	7
1.1. Vývoj kognitivního deficitu v průběhu onemocnění.....	
1.1.1. Premorbidní kognitivní deficit.....	8
1.1.2. Deficit vyplývající z nemoci.....	8
1.1.3. Perifokální deficit.....	8
1.2. Sekundární deficity.....	9
2. Poruchy paměti u schizofrenie.....	11
2.1. Testování paměti.....	12
2.1.1. Dual Task Performance.....	13
3. Poruchy pozornosti u schizofrenie.....	14
3.1. Testování pozornosti.....	15
4. Poruchy exekutivních funkcí u schizofrenie.....	16
4.1. Testování exekutivních funkcí.....	17
5. Cholinergní neuropřenos.....	20
5.1. Historická poznámka.....	20
5.2. Biochemie, neurofyziologie, neuroanatomie.....	20
5.3. Cholinergní transmise a kognitivní funkce.....	22
5.4. Patologie cholinergního neuropřenosu u schizofrenie.....	24
5.4.1. Nikotinové receptory.....	24
5.4.2. Muskarinové receptory.....	25
5.4.3. Aktivita acetylcholinesterázy, butyrylcholinesterázy.....	26
6. Farmakologické intervence do cholinergního neuropřenosu.....	27
6.1. Inhibitory acetylcholinesterázy.....	27
6.2. Prekurzory acetylcholinu.....	29
6.3. Agonisté nikotinových receptorů.....	30
6.3.1. Nikotin.....	30
6.3.2. Thiamin.....	31
6.4. Agonisté muskarinových receptorů.....	32
6.4.1. Arecolin.....	32
6.4.2. Xanomelin.....	33

7. Jiné farmakologické intervence s prokognitivním efektem.....	33
7.1. Glutamátergní.....	33
7.2. Adrenergní.....	35
7.3. Dopaminergní.....	36
7.4. Serotonergní.....	36
7.5. Histaminové.....	37
7.6. Orexiny.....	37
7.7. Nervový růstový faktor.....	37
8. Cíl práce.....	38
9. Metodika.....	38
9.1. Uspořádání výzkumu.....	38
9.1.1. Nulová hypotéza.....	38
9.1.2. Vstupní a vylučovací kritéria.....	39
9.1.3. Farmakoterapie.....	39
9.1.4. Experimentální medikace.....	40
9.1.5. Randomizace, zaslepení.....	40
9.1.6. Klinické škály.....	40
9.1.7. Psychometrická baterie.....	40
9.1.8. Časové řazení procedur.....	42
9.2. Soubor.....	43
9.3. Statistické zpracování.....	44
10. Výsledky.....	45
10.1. Analýza demografických dat.....	45
10.2. Analýza klinických škál.....	46
10.3. Výchozí neuropsychologický profil souboru.....	52
10.4. Změny neuropsychologického profilu od 1. do 3. kontroly.....	52
10.5. Velikost účinku, Effect size.....	53
10.6. Statistická analýza výsledků v kognitivních testech.....	61
10.7. Korelační a regresní analýza aktivní větve.....	68
11. Diskuse.....	73
11.1. K vyhodnocení dvojitě slepé studie.....	75
11.2. K subanalýze aktivní větve.....	76
11.3. Friedmanova studie, problém kalkulace velikosti souboru.....	78
11.4. Optimalizace psychometrické baterie, iniciativa MATRICS.....	79

12. Závěr.....	84
13. Souhrn.....	86
14. Literatura.....	87

1. Kognitivní deficit schizofrenie

Kognitivní deficit je považován za integrální součást příznakového spektra schizofrenie. Historicky se obrátil v termínech *démence précoce* navrženém Morelem v polovině 19. století či *Dementia praecox* převzatého koncem 19. století Kraepelinem. V české literatuře se vyskytuje pojem *Dementia juvenilis*, navržený Kufnerem [162]. Na rozdíl od skutečných demencí se u schizofrenie předpokládalo, že intelekt je potenciálně zachovalý, avšak nemocný ho nedokáže použít, protože není schopen v daný okamžik psychické funkce koordinovat a řídit. Mysliveček tuto poruchu harmonizace neuropsychické činnosti nazývá intrapsychickou ataxií [109].

Kognitivní deficit u schizofrenie zahrnuje zejména poruchu paměti, pozornosti a takzvaných exekutivních funkcí intelektu. Poruchou exekutivních funkcí rozumíme poruchu řazení mentálních operací či poruchu organizování a plánování mentálních aktů. Projevuje se to snížením schopnosti řešit teoretické i praktické problémy (problem solving ability) a nižší úspěšností v chování zaměřeném na dosažení cíle (goal directed activity). Selhávání v těchto procesech pochopitelně souvisí s poruchou prvních dvou domén, v užším pojetí zejména s deficitem pracovní paměti a regulace pozornosti.

Do úplného obrazu kognitivního deficitu patří kromě poruch v doménách pozornost, paměť, exekutivní funkce také psychomotorické zpomalení, poruchy plynulosti řeči a poruchy porozumění kontextům sociálních situací. Do kognitivní výkonnosti se negativně promítá i deficit volně-motivačních mechanismů osobnosti nemocného.

Snížení kognitivních funkcí je u schizofrenie obvyklé, vyskytuje se u 40-60% nemocných. Dle Palmera pouze asi 15% nemocných v kvalitní remisi má kognitivní výkonnost srovnatelnou se zdravými lidmi [120]. Dle Kremena 20-25 % testovaných má sice kognitivní výkon stále v normě, avšak i zde může docházet k poklesu proti premorbidní úrovni. Fakt, že tito nemocní skórují v rozmezí normy je přičítán jejich původně nadprůměrnému intelektu [91].

Hloubka kognitivního deficitu má značnou interindividuální variabilitu. Míra postižení je obvykle označována podle odchylky od průměru zdravých osob. Hodnoty mírného deficitu odpovídají hodnotám $-0,5$ až -1 směrodatné odchylky (SD). Středně těžký deficit je definován úrovní $-1,1$ až -2 SD a těžkému deficitu odpovídá úroveň $-2,1$ až -5 SD [162].

1.1 Vývoj kognitivního deficitu v průběhu onemocnění

1.1.1. Premorbidní kognitivní deficit

Již před vznikem onemocnění nacházíme u části dětí odchylné emoční a motorické projevy, ale také poruchy pozornosti a zpracování informací [166]. Projevují se potížemi se zvládnutím specifických školních dovedností jako jsou čtení, psaní a počítání. Tento mírný premorbidní kognitivní deficit nepřesahuje 0.5 směrodatné odchylky od zdravé populace. Je stabilní v čase (trait marker) a se zvýšenou četností se vyskytuje také u příbuzných 1. řádu. Je považován za nesespecifický rizikový faktor pro vznik onemocnění [114, 148].

1.1.2. Deficit vyplývající z nemoci.

S první epizodou schizofrenie dochází k prohloubení kognitivního deficitu. V akutní fázi je výkonnost ještě dále snížena fokálním přechodným deficitem způsobeným akutními příznaky nemoci. Po odeznění akutní fáze se však kognitivní výkon nevrací k premorbidní úrovni. Rozdíl mezi premorbidní výkonností a výkonem v remisi po prvních atace onemocnění je Deficitem vyplývající z nemoci. Diskuse o stacionárním či progredientním průběhu tohoto deficitu, a tedy o tom zda je klinickým projevem neurodegenerace či stacionární encefalopatií, není ukončena [163].

Deficit vyplývající z nemoci dosahuje 2 a více směrodatných odchylek proti zdravé populaci. Zdá se být relativně stabilním trait markerem. Avšak v některých případech, zvláště při těžkém průběhu onemocnění, se může dále prohlubovat a dosáhnout 5 směrodatných odchylek pod normu [26].

1.1.3. Perifokální deficit

Je přítomen v aktivní fázi choroby. Rovná se propadu kognitivního výkonu pod úroveň přítomnou mezi akutními epizodami. Je způsoben akutní symptomatologií, která dále omezuje schopnost podávat kognitivní výkon.

1.2. Sekundární deficity

Po odeznění akutních symptomů by se měl kognitivní výkon zlepšit alespoň na úroveň Deficitu vyplývajícího z nemoci. Pacienti léčení klasickými neuroleptiky v tomto zlepšení zaostávají. Do jejich kognitivní výkonnosti se totiž negativně promítají některé nežádoucí účinky klasických neuroleptik. V první řadě je to motorické zpomalení při nadměrné dopaminové blokádě ve striatu. Negativně působí také sedace při blokádě histaminových receptorů a konečně amnesogenní efekt anticholinergně působících farmak.

Ve studiích na zdravých dobrovolnících bylo zjištěno, že i dávky haloperidolu v rozmezí 1-3mg působí na kognitivní výkon negativně. Zpomalují psychomotorické tempo, snižují úspěšnost při řešení hlavolamů, snižují schopnost flexibilně měnit přístup k řešení problému [92,124]. Redukce akutních symptomů klasickými neuroleptiky je tak, obrazně řečeno, „zaplácena“ konzervováním kognitivního deficitu.

Na druhé straně atypická antipsychotika mohou některé domény kognitivního deficitu ovlivnit příznivě. Bylo to pozorováno u clozapinu, který pozitivně ovlivňuje slovní plynulost, pozornost a pravděpodobně i řídicí (exekutivní) funkce [100]. Olanzapin pozitivně ovlivňuje slovní plynulost a řídicí funkce a také verbální paměť a učení. Data o vlivu clozapinu a olanzapinu na paměť jsou však méně přesvědčivá. Odpovídá to silné anticholinergní aktivitě obou léků. Risperidon zlepšuje pracovní paměť, pozornost a řídicí funkce [101]. Risperidon a clozapin zlepšují exekutivní funkce a psychomotorický výkon (měřeno testy bludišť) a to nejen ve srovnání s haloperidolem a flufenazinem, ale také ve srovnání se skupinou neléčených pacientů. Zlepšení tedy nelze přičíst pouze absenci extrapyramidových a dalších nežádoucích účinků klasických antipsychotik [47].

Celkové kognitivní postižení (dané poruchami exekutivních funkcí, paměti, pozornosti, plynulosti řeči, psychomotorickým zpomalením a prohlubované poruchami vůle) se negativně projevuje v každodenním fungování nemocných. Čím hlubší je deficit, tím méně jsou pacienti úspěšní v pracovních a sociálních rolích. Tím méně jsou autonomní ve své každodenní existenci. I jednoduché všední aktivity spojené s vedením domácnosti (nakupování, uklízení, platby, finanční plánování) nebo s péčí o vlastní osobu (stravování, oblékání, úprava zevnějšku, hygiena), ale také schopnost správně dodržet doporučení léčby (disease self-management) [144], vyžadují správné naplánování, hierarchizaci, algoritmizaci, sebemonitorování, cílově orientované chování a jeho regulaci v závislosti na změnách kontextuálních informací...Jsou praktickým výstupem exekutivních procesů, přičemž kvalita těchto výstupů je limitována celkovou úrovní kognitivních funkcí. Proto nepřekvapuje,

že hloubka neurokognitivního deficitu je lepším prediktorem profesní a sociální dysfunkce než samotná závažnost symptomů [79]. Predikuje také celkovou úspěšnost léčby, měřenou škálami všeobecného fungování (Global Assessment Scale) a kvality života (Quality-of-Life Scale) [100].

Tato zjištění ospravedlňují snahu přejít od léčby zaměřené primárně na pozitivní a negativní příznaky nemoci k strategiím postihujícím tyto příznaky a současně šetřícím kognitivní funkce. Nebo ke kombinaci šetřící léčby s jinou léčebnou modalitou směřující ke kognitivní remediaci. Pokusy s inhibitory acetylcholinesterázy jsou jedním z kroků tímto směrem.

Samostatným tématem je vztah kognitivního deficitu k syndromologickým variantám a průběhovým formám schizofrenie. Co se týče akutní fáze tak nejhůře skórují desorganizovaní (hebefrenici). Z pochopitelných důvodů existuje minimum prací, které by testovaly kognitivní deficit u katatonní schizofrenie. Nediferencovaný typ také není středem zájmu, snad pro chatrnost konceptu nediferencované schizofrenie. Paranoidní typ má nejlépe zachovanou paměť, a snad i nejméně vyjádřený celkový kognitivní deficit. Tito pacienti specificky selhávají např. v interferenční tabuli Stroopova testu nebo při testování primingu, kde pracují rychleji než ostatní zařazené typy, ale více chybují. Zřejmě to souvisí s dimenzí paranoidity, pohotovostí vytvářet chybné predikce.

Polymorfie schizofrenií situaci značně komplikuje, neboť určité polarity schizofrenního spektra (hebefrenní typ vs. paranoidní typ) se nepochybně odlišují také průměrnou hloubkou a profilem kognitivního deficitu.

Dalším zdrojem kvantitativní diferenciaci „typově specifických deficitů“ je individuální průběhová forma onemocnění. Konsensus panuje nad nejhlubším, pervanzivním kognitivním postižením u chronicky - progredientních forem onemocnění.

2. Poruchy paměti u schizofrenie

Vede se diskuse o tom, jestli poruchy paměti mohou být samostatnou oblastí primárního „diferenciálního deficitu“, nezávislou na poruchách jiných kognitivních funkcí, nebo jestli jsou sekundárním epifenomémem narušení pozornosti a celého informačního processingu a tudíž nedílnou součástí komplexního neuropsychologického deficitu schizofrenie.

Postižení paměti je každopádně rozsáhlé [64], zahrnuje snížení výkonu pracovní paměti, epizodické i sémantické paměti a odchylky v primingu. Procedurální paměť se zdá být relativně zachovalá.

Ke kladnému zodpovězení otázky o existenci samostatného (diferenciálního) deficitu paměti by bylo potřeba identifikovat skupinu pacientů kteří mají relativně izolované postižení v doménách paměti [77]. Nálezy však nejsou jednoznačné.

Saykin a kol. podrobili 36 schizofrenních pacientů baterii neuropsychologických testů zaměřených na paměť, abstrakci, pozornost, jazykové a prostorové schopnosti a senzomotorické funkce. Pacienti skórovali ve všech sledovaných doménách v průměru nejméně o jednu směrodatnou odchylku hůře, než zdravé kontroly. Výrazně hůře, až 2 směrodatné odchylky pod úrovní zdravých kontrol, skórovali v testech sémantické a vizuální paměti a v testech učení. Autoři uzavírají, že výsledky podporují hypotézu o specifičnosti deficitu paměti u schizofrenie [145]. Tyto nálezy byly replikovány u skupiny 37 pacientů s první epizodou schizofrenie, kteří dosud nebyli léčeni neuroleptiky. Deficit paměti byl kvalitativně i kvantitativně obdobný jako u skupiny 65 pacientů po opakovaných atakách onemocnění a zůstal stabilní i po odeznění akutní symptomatologie. Výsledky vedly autory k názoru, že poruchy paměti nejsou sekundárním důsledkem chronickém průběhu a dlouhodobé neuroleptické léčby, ale primárním neuropsychologickým deficitem přítomným již na počátku schizofrenního onemocnění [146]. Výrazné narušení paměti identifikovali ve skupině 30 schizofrenních pacientů také Binks a Gold. Přiklánějí se k existenci primárního, diferenciálního deficitu paměti [8].

Rozsáhlá metaanalýza 204 kontrolovaných studií hodnotila 22 parametrů v doménách verbální paměti, neverbální paměti, bilaterální a unilaterální motorické výkonnosti, zrakové a sluchové pozornosti, všeobecné inteligence, prostorových schopností, exekutivních funkcí, řeči a interhemisferální koordinace. Ve všech sledovaných parametrech byl nalezen významný pokles proti zdravým kontrolám. Zvláště výrazné rozdíly se týkaly narušení verbální paměti [65].

Aleman a kol. provedli metaanalýzu 70 kontrolovaných studií, které měřily některé parametry dlouhodobé paměti (vybavování, rozpoznávání verbálního a neverbálního materiálu) a krátkodobé paměti (opakování čísel, Digit span). Byla nalezena významná, stabilní asociace mezi diagnózou schizofrenie a narušením paměti. Vybavování bylo více narušeno než rozpoznávání. Hloubka narušení paměti nesouvisela s věkem, trváním onemocnění, medikací a pozitivními symptomy onemocnění. Byla nalezena mírná, statisticky významná souvislost s negativními symptomy [2].

V bohatě citované metaanalýze Greena bylo hodnoceno 17 studií, které primárně zjišťovaly vztah neurokognitivního deficitu a úrovně fungování v sociální a školní sféře (6 studií), nebo vztah neurokognitivního deficitu k schopnosti řešit sociální situace (5 studií) a učit se psychosociálním dovednostem (6 studií). Nejsilnějším nálezem bylo, že porucha verbální paměti má nepříznivý dopad na všechny sledované oblasti sociálního fungování [60].

2.1. Testování paměti

Při vyšetřování paměti je potřeba odlišit minimálně krátkodobou (pracovní paměť) a vizuální a verbální stránku explicitní paměti. Rozdílným procesem je vybavování z dlouhodobé paměti (free recall) a rozpoznávání nedávno prezentovaného materiálu (recognition).

Nejkomplexnějším nástrojem k vyšetření paměti je Wechslerova testová baterie. V současnosti je používána její třetí revidovaná verze z roku 1987 (Wechsler-Memory-Scale-revised, WMS-R). První subtest zjišťuje celkovou informovanost a orientaci. Vypovídá o úrovni dlouhodobé paměti. Další subtesty se vypořádávají s kvantifikací verbálních i vizuálních aspektů učení a vybavování. 5 výsledných mnestických kvocientů (paměť/pozornost, bezprostřední vizuální a verbální, oddálený vizuální a verbální) je koncipováno podobně jako IQ z intelligenčních škál. Populační průměr je roven 100, směrodatná odchylka 15 bodům. Podrobnější popis členění a metodiky testu podává Marek Preiss [131].

Originální verze WMS čítající sedm subtestů, byla poprvé publikována roku 1945, tedy před vznikem konceptu pracovní paměti. Subtest opakování čísel (Digit span) byl později využit Baddeleyem v dvojitém testování (dual task). Jeho práce vedly ke koncipování tripartitního modelu pracovní paměti jak ho známe dnes. Digit span, dobře korespondoval s představou dočasného paměťového registru pro slova - fonologické smyčky. Opakování

čísel pozpátku (Digit span backward) vyžaduje další mentální operace jako je průběžná vizualizace a přeskupení řetězce slov. Řečeno dnešní terminologií zapojuje vizuo-prostorový skicář a centrální exekutivní složku pracovní paměti.

Původní výstupy WMS byly pochopitelně interpretovány mimo rámec později vzniklého paradigmatu pracovní paměti. Avšak užitečnost měření schopnosti učit se, rozpoznat a reprodukovat slovní a obrazový materiál je nadčasová. Má-li být mapování mnestických poruch u schizofrenie komplexní, tak kvantifikace krátkodobé vizuální a verbální paměti je nutnou součástí vyšetření.

Dimenzi vizuální paměti postihuje mezi jinými Reyův-Osterriethův Test komplexní figury (TKF, též CFT- Complex Figure Test). Porovnáním bezprostřední kopie a reprodukce z paměti po 3 minutách lze posoudit krátkodobou vizuální paměť [90]. Česko-slovenskou standardizaci testu zpracoval Košč [89]. Dlouhodobější retenci vizuálního materiálu dovoluje posoudit reprodukce figury po 30 minutách.

Krátkodobou verbální paměť, resp. schopnost učení poslechem zachycuje Paměťový test učení zpracovaný v češtině [130]. Test vychází ze Sluchově-řečového testu učení, v současnosti používaného v anglosaských zemích pod názvem California Verbal Learning Test (CVLT).

Test třídění Wisconsiných karet byl nazýván „testem pracovní paměti“. Avšak podobně jako ostatní testy vztahující se k pracovní paměti zapojuje také další kognitivní domény [85], zejména pozornost a exekutivní funkce.

Relativně izolované měření části pracovní paměti, fonologické smyčky, umožňuje test opakování číselných řad (Digit span), test opakování čísel a písmen (Letter-Number Test) nebo slovních řad (Word span), popřípadě vět (Sentence Repetition Test) [55].

2.1.1. Dual task performance

Současné řešení dvou typů úloh (dual task) je v posledních čtyřech dekadách jedním z ústředních paradigmat výzkumu kognitivních procesů, zejména regulace pozornosti a pracovní paměti. Pokud jednoduchým testem (single task) plně vytížíme kapacitu pracovní paměti (názorným příkladem je opakování čísel – digit span, kde si průměrně pamatujeme 7-8 položek), tak přidání druhé úlohy zhorší výkon v první úloze, za předpokladu, že se na řešení obou podílí stejný, kapacitně omezený systém. Pokud se výkon v jednoduché úloze po přidání druhé úlohy nezhorší, naznačuje to separátní zpracování obou úloh v oddělených systémech. Použití tohoto přístupu vedlo Baddelyho k dichotomizaci

podřízených systémů pracovní paměti na fonologickou smyčku a vizuoprostorový skicář (výkon v digit span po přidání vizuomotorických či percepčně-motorických úkolů zůstal u zdravých subjektů relativně stabilní).

Novější výzkumy založené na funkčních zobrazovacích metodách ukázaly, že řešení dvojité úlohy může pouze rozsáhleji aktivovat stejnou oblast kůry, která se podílela na řešení jednoduché úlohy [1], nebo že se zapojují i ty oblasti, které se neaktivují při řešení každé úlohy zvlášť [29]. Nebo dokonce, že se při řešení stejné úlohy u různých jedinců mohou aktivovat poněkud odlišné oblasti prefrontální kůry, což může souviset s individuální volbou strategie [96]. Paradigma, podle kterého lze „černou skříňku“ pracovní paměti definitivně mapovat dichotomickým nástrojem dvojitých úloh, tím dostává trhliny.

3. Poruchy pozornosti u schizofrenie

Pozornost a paměť se uplatňují ve vzájemně těsném vztahu, kdy pozornost zprostředkuje výběr stimulů k dalšímu zpracování v pracovní paměti či k zapamatování. Porucha pozornosti tak může způsobit deficit v procesu zpracování a uchování informací, který se pak projevuje jako porucha paměti.

Ve studii Saykina a kol. [145] byla pozornost hodnocena testem číselných řad (Digit span). Pacienti se schizofrenií skórovali v průměru nejméně o jednu směrodatnou odchylku hůře než zdravé kontroly. Hlubší postižení, až dvě směrodatné odchylky pod úroveň zdravých kontrol, bylo nalezeno v testech paměti (Test logické paměti a Test vizuální reprodukce z Wechslerovy baterie, California verbal learning test). Narušení paměti zůstalo vyjádřeno i po odečtení vlivu poruch pozornosti na paměťový výkon a vedlo autory k obhájení názoru o existenci specifického, diferenciálního deficitu paměti u schizofrenie (viz též výše v textu).

Studie, které použily modifikované baterie psychometrických testů senzitivnějších pro vyšetření pozornosti (se zařazením testu setrvalé výkonnosti, Continuous Performance Test) identifikovaly poruchu pozornosti jako další samostatnou oblast těžkého poškození. Konstatují, že k poruchám paměti u schizofrenie výrazně přispívají také poruchy pozornosti [20, 146], resp. snížená schopnost přesouvat pozornost z jednoho podnětu na druhý [152].

Smith a kol. vyšetřil skupinu 24 schizofrenních pacientů speciální baterií zaměřenou na vyšetřování vizuální pozornosti. Pacienti se schizofrenií vykazovali signifikantně horší výsledky v testech, které vyžadovaly přesouvání pozornosti se současným přepínáním obsahu pracovní paměti. Nejcitlivějším byl v tomto ohledu Test kreslení dráhy, zejména část B. Rozdíl byl tak robustní, že porucha přesouvání pozornosti je autory považována

za samostatný diferenciální deficit Výkonnost v testech setrvalé pozornosti a v testech distribuované pozornosti byla srovnatelná se zdravými kontrolami [152].

Spor o existenci diferenciálních deficitů pohltil v minulé dekádě značnou část energie mnoha výzkumníků. Dosud není rozřešen. Sharma a Harvey shrnují, že sílí důkazy o existenci „slabé formy“ diferenciálního deficitu paměti. Tedy, že postižení paměti je u schizofrenních pacientů přece jen o něco hlubší, než postižení v ostatních neurokognitivních ukazatelích. Otázka, zda je deficit paměti u schizofrenie výraznější než jiné deficity, však zůstává neuzavřena. V určitém okamžiku se tato diskuse dostává „za hranici klinické užitečnosti“ a vede spíše k uvědomění si, že jednotlivé kognitivní domény spolu vzájemně souvisí a vzájemně se ovlivňují.

3.1. Testování pozornosti

Oblíbené jsou subškály Wechslerových testů s opakováním číselných řad, Digit span a Digit span backward. Digit span kromě pozornosti však měří (spíše) kapacitu fonologické smyčky pracovní paměti. Test opakování číselných řad pozpátku (Digit span backward) komplexně zapojuje pracovní paměť a je zahrnován mezi nástroje k měření exekutivní dysfunkce.

Stroopův test poskytuje Index interference, který vyjadřuje náchyllost k rozptýlení pozornosti (distraktibilitu). Je popsán v části Testování exekutivních funkcí.

Bourdonův škrtačí test měří udržovanou pozornost, zodpovídá na otázku jak rychle pracuje regulace pozornosti.

Jednoduchou a přesnou zkouškou je Test číselného čtverce. Podnětový materiál tvoří čtverec rozdělený na 5x5 políček v nichž jsou nepravidelně rozmístěna čísla od 1 do 25. Úkolem probanda je co nejrychleji ukazovat a současně odříkávat postupně všechna čísla. Měříme čas. Z deseti opakování získáme průměr všech pokusů, průměr prvních pěti (M1) pokusů a průměr 6. – 10. pokusu (M2). Podíl M1/M2 je trendem výkonu – interpretovaným jako trend učení. V systému souřadnic, kde osa X označuje pořadí pokusu a osa Y výkon v sekundách, můžeme graficky znázornit křivku výkonu. Ta dává představu o kolísání pozornosti (tenacitě) v průběhu testu. Praktický dopad mají hodnoty M1, M2 a trend učení (M2/M1). Výkon je pochopitelně závislý na momentální kondici a motivaci probanda. Ukazuje vyžádanou, maximální rychlost neuropsychických (vizuomotorických) procesů. Výsledky mohou být brány jako výkonnostní charakteristiky úmyslné (zaměřené, udržované) pozornosti a učení. Populační normy pro děti a pubescenty u nás zpracoval Jirásek [84].

Nověji Preiss a kol. publikovali orientační normy pro dospělé [132]. Test číselného čtverce je časově nenáročný, jednoduše proveditelný a exaktní. Domnívám se, že je obzvláště vhodný k testování poruch pozornosti a učení nejen v psychodiagnostice dětí s poruchami pozornosti kde je nejčastěji používán, ale také v testování kognitivního deficitu schizofrenie.

4. Poruchy exekutivních funkcí u schizofrenie

Skutečnost, že schizofrenní pacienti mají v Testu třídění Wisconsinských karet horší výsledky než zdravé kontroly je známa od poloviny minulého století [40]. Trvá jim déle než naleznou správnou instrukci a než správně ukončí první sérii karet (trials to complete first category). V jednom nalezeném postupu pokračují i po změně instrukce (perseverative responses). Opakují chyby, které již bylo možno zpětnou vazbou eliminovat (perseverative errors). V důsledku nepozornosti nebo výpadků pracovní paměti chybují i poté, co našli správnou instrukci (nonperseverative errors). Potřebují více pokusů k dokončení testu a častěji se jim nepovede správně kompletizovat všech šest kategorií.

Nejsenzitivnějšími parametry WCST pro deficit nalézány u schizofrenie jsou patrně perseverativní odpovědi [88]. Schizofrenní pacienti déle ulpívají na původně zvoleném postupu a později ho přizpůsobí novým informacím.

Snížení výkonu ve Stroopově testu nachází řada autorů. Je zjišťováno celkové zpomalení při čtení všech tří tabulí. Vyšší počet chyb a vyšší Index interference u třetí tabule. Nejhorších výsledků dosahují pacienti s chronickým průběhem nemoci [156] a hebefrenici (desorganizovaný typ) [11]. Celkový počet chyb u třetí tabule je podle Perlsteina nejcitlivějším ukazatelem deficitu selektivní pozornosti [126].

Také v testech věží, podávají schizofrenní pacienti horší výkon než zdravé kontroly. Kromě prodloužení celkového času zaznamenáváme i větší počet kroků použitých k dokončení úlohy. Test Hanojské věže spolehlivě diskriminoval pacienty s lézí v prefrontální kůře [49] a také schizofrenní pacienty s kognitivní dysfunkcí [16]. V čínské studii dosahovali schizofrenní pacienti v řešení tohoto testu obdobné výsledky jako pacienti s traumatickým poškozením mozku [76]. Vyšší počet tahů potřebných k dokončení úlohy lze interpretovat v intencích deficitu exekutivních funkcí sekvencování - plánování.

Schizofrenní pacienti hůře skórují v Testu kreslení dráhy [54, 134, 178]. Snížený výkon je částečně způsoben psychomotorickým zpomalením, ale v části B testu také sníženou dynamikou exekutivních procesů (přepínání mezi dvěma strategiemi, regulace pozornosti, flexibilita).

Exekutivní deficit se obdobně promítá i do dalších testů kognitivních funkcí. Výkon v Testu verbální fluence (COWAT, FAS test) je podle Kellyho a kol. narušen u 49% pacientů [86]. Významně horší výsledky v Testu opakávní čísel pozpátku (Digit span backward) zaznamenal Kiefer a kol. Jednoduché opakování čísel (Digit span), vztahující se spíše ke kapacitě fonologické smyčky, nebylo narušeno [87].

Snížení výkonu při průchodu frontálními bludišti popsal Galhoffer a kol. [47].

Výkon v N-back testu byl dán do souvislosti s aktivací dorzolaterální prefrontální kůry (DLPFC) měřenou funkční magnetickou rezonancí. Schizofrenní pacienti v aktivaci DLPFC selhávali [18, 172]. Snížený výkon schizofrenních pacientů v N-back testu proti normální populaci je často replikovaným nálezem [7, 19].

4.1. Testování exekutivních funkcí

Nejužívanějším testem v mapování exekutivní dysfunkce schizofrenie je Test třídění Wisconsinských karet (WCST), dříve také nazývaný „testem pracovní paměti“ [151]. Je založen na přiřazování karet ke vzorům podle barvy, tvaru nebo počtu vyobrazení. Zkoušená osoba zpočátku neví, který typ třídění je požadován. Na správný postup musí přijít sama. Zpětnou vazbou je sdělení o správnosti či nesprávnosti přiřazení. Analýzou této zpětné vazby lze identifikovat správný přiřazovací klíč. Je potřeba si ho zapamatovat a dále podle něj pokračovat. Když je správně ukončena série 10 karet, instrukce se změní a celý postup se opakuje. Test ve své standardní verzi končí správným sestavením šesti sérií nebo 128. přiřazenou kartou.

Test zatěžuje pracovní paměť a je ukazatelem řady dílčích intelektových schopností, které můžeme interpretovat v rámci konceptu exekutivních funkcí. Jsou to schopnost analyzovat podnětové pole, získat vhled do situace a nalézt řešení problému (problem solving ability). Zahrnout toto řešení do vytvoření strategie dalšího postupu (strategic planning). Schopnost udržet tuto strategii v paměti přes rozptylující vlivy a vyvinout podle ní účelné chování vedoucí k dosažení cíle (goal directed activity). Průběžně je potřebné vyhodnocovat informace zpětné vazby (selfmonitoring) a měnit podle nich další postup (flexibility). Tyto procesy pochopitelně nejsou možné bez určité úrovně zaměření a řízení pozornosti. Paměť, pozornost a exekutivní funkce se uplatňují ve vzájemné souhře.

V testování exekutivní dysfunkce jsou využívány také Stroopův test, Testy věží, Testy verbální fluence, zejména Controlled Oral Word Association Test (COWAT) a Test kategoriální fluence (CFT), Test kreslení dráhy, zejména část B (TMT, Trail making

test part B), testy větvených bludišť, Test opakování čísel pozpátku (Digit span backward test) a některé další. Vzhledem k blízkosti konceptů pracovní paměti a exekutivních funkcí bývají výsledky interpretovány jednou v rámci deficitu pracovní paměti, jindy v rámci deficitu exekutivních funkcí. Všechny z těchto testů vyžadují také zaměřenou pozornost.

Stroopův test měří rychlost čtení slov a barev. Obsahuje tři tabule. První tabule je seznamem slov označujících barvy. Druhá tabule obsahuje řady barevných obdélníků. Obě se čtou na čas. Výkon je měřítkem psychomotorického tempa. Na třetí tabuli jsou slova napsána jinými barevnými inkousty než barvy, které označují. Vyšetřovaná osoba nemá slova číst, ale jmenovat barvy inkoustů. Index interference je rozdílem výkonu v druhé a třetí tabuli. Dává informaci o náchylnosti pozornosti vůči rozptýlení (distraktibilitě). Správné čtení třetí tabule je výsledkem složitějšího informačního processingu. Subjekt musí aktivně potlačit rychlejší, automatictější proces čtení slov ve prospěch pomalejšího, méně automatického procesu jmenování barev. Tato aktivní inhibice automatické odpovědi může být také považována za projev exekutivních funkcí [150].

V Testech věží (varianty London, Hanoi, Toronto) vyšetřovaný po jednom přesouvá kolečka mezi třemi kolíky až do dosažení finální pozice. Správný postup vyžaduje průběžnou „mentální vizualizaci“ plánu na několik tahů dopředu. Testy věží pochopitelně zatěžují pracovní paměť (centrální exekutivní složku a vizuoprostorový skicář). Ve vztahu k exekutivním funkcím mají specifictěji zachycovat schopnost „sekvencování a plánování činnosti“. V PET aktivační studii, kterou uspořádal Dagher a kol., byla zaznamenána pozitivní korelace mezi komplexitou úlohy a intenzitou prokrvení dorzolaterální prefrontální kůry, laterální premotorické kůry, ventrální části gyrus cinguli a dorsální části nucleus caudatus vpravo. Čím více pater měla Hanojská věž, tím vyšší bylo prokrvení zmíněných struktur. Dagher je proto považuje za neuroanatomický substrát procesu exekutivních funkcí, zejména plánování (sekvencování) činnosti [24].

COWAT (Controlled Oral Word Association Test) je nejpoužívanější z testů slovní plynulosti. Subjekt asociuje za minutu co nejvíce různých slov začínajících hláskami F, A, S (test je známý též pod zkratkou FAS test, v české verzi navrhli Preiss a Horáček hlásky N, K, P). COWAT informuje o produktivitě organizovaného hledání v sémantické paměti. Tato zkouška je těžší než Test kategoriální fluence (CFT), ve kterém je požadováno jmenovat za minutu co nejvíce různých slov dané kategorie (zvířata, dopravní prostředky, rostliny). V prvním případě je pokusná osoba nucena provádět „plošný skřínink“ lexikální paměti podle minimálního klíče, kterým je pouze počáteční písmeno. Test kategoriální fluence vede

k hledání pojmů podle širokých kategorií, kdy se při vybavení subkategorie (zvířata...domácí zvířata...ryby) zpřístupní celé série slov.

V testu dráhy (Trail making test) vyšetřovaná osoba propojuje tužkou čísla ve vzestupném pořadí (část A) nebo střídavě čísla ve vzestupném pořadí a písmena v abecedním pořadí (část B). Zatímco část A testu se vztahuje spíše k psychomotorickému tempu a vizuomotorické koordinaci, část B vyžaduje flexibilní přepínání mezi dvěma strategiemi. Tento složitější (exekutivní) proces již vyžaduje volní regulaci pozornosti a zapojení pracovní paměti. Někteří autoři navrhnou pracovat s rozdílem časů B-A. Eliminuje se tím vliv psychomotorického zpomalení [13]. Čím větší je rozdíl, tím větší je deficit regulace pozornosti a „mentální flexibility“.

Podobně jednoduchá bludiště měří hlavně psychomotorický výkon. Takzvaná frontální bludiště se od jednoduchých liší tím, že obsahují rozcestí (bifurcations) a slepé konce (dead ends). Rozcestí nutí pokusnou osobu aby se při průchodu bludištěm zastavila a utvořila si predikci dalšího postupu. Děje se tak vizuálním propátráním alternativních drah. Po úspěšném „dohlédnutí“ slepého konce, je potřeba obrátit pozornost k výchozímu bodu a pokračovat zvolenou cestou. Zapojuje se pracovní paměť, pozornost a exekutivní funkce jako jsou plánování či odhad dopadu činnosti. Schizofrenní pacienti mimo jiné častěji zabočují do slepých konců bludiště. Gallhofer v této souvislosti používá termín deficit předvídání, „look ahead deficit“ [47].

Zajímavou technikou, která v jednom testu sdružuje podmínky dvojitého testování je N-back test. Subjektu je prezentována série stimulů. Úkolem je určit jestli aktuální podnět odpovídá podnětu prezentovanému o „n“ kroků zpět (n = obvykle 1-5). K úspěšnému řešení úkolu si pokusná osoba musí průběžně pamatovat posledních „n“ stimulů. Zároveň však provádí porovnání nejstarší, „n-té“ položky se současným stimulem a snaží se zapamatovat nový řetězec modifikovaný zapomenutím nejstarší položky a přidáním nové položky. Čím vyšší je „n“, tím je test náročnější (na udržovanou pozornost, podřízené systémy pracovní paměti, exekutivní procesy). Podle Goldberga a kol. n-back test, na rozdíl od testu setrvalé výkonnosti (Continuous Performance Test, CPT), vyžaduje průběžné označování (indexing) a obnovování (updating) položek pracovní paměti. Snížený výkon koreluje (na rozdíl od CPT) s genotypem pro dysfunkční variantu genu katechol-O-metyltransferázy (COMT). Genetická podmíněnost exekutivní dysfunkce manifestující se v testu tak může ukazovat na jeden z intermediárních endofenotypů, predisponujících k vzniku schizofrenie [56].

Všechny uvedené testy exekutivních funkcí lze současně považovat za testy pracovní paměti.

5. Cholinergní neuropřenos

5.1. Historická poznámka

Už před 1. světovou válkou Dale zjistil, že děje zprostředkované acetylcholinem lze rozdělit na dvě skupiny. Jedny lze napodobit podáním muscarinu (alkaloidu Amanita Muscaria) a zvrátit podáním Atropinu (alkaloidu v Atropa bella Donna). Druhé lze napodobit pomocí nikotinu obsaženém v tabáku a zvrátit pomocí d-tubocurarinu (šípového jedu jihoamerických indiánů). Dnes je známo, že podstatou této dichotomie je existence dvou zcela odlišných tříd receptorů. Muskarinové a Nikotinové receptory mají kromě schopnosti vázat acetylcholin velmi málo společného [139].

5.2. Biochemie, fyziologie, neuroanatomie cholinergního systému

Acetylcholin je syntetizován presynapticky přenesením acetátové skupiny z acetylkoenzymu-A na cholin pomocí enzymu cholinacetyltransferázy. Po uvolnění do synaptické štěrbině je rozkládán acetylcholinesterázou na kyselinu octovou a cholin. Cholin je cholinovým transportérem přenášen zpět do presynapse, kde je použit k resyntéze acetylcholinu. Cholinergních je přibližně 10 % všech neuronů [157].

Muskarinové receptory patří do skupiny metabotropních receptorů spřažených s G-proteinem a systémem druhých posílů. Rozlišujeme typy M1 – M5. Receptory M 1,3,5 po aktivaci stimulují hydrolyzu fosfatidylinositolu. Receptory M 2,4 inhibují adenylátcyklázu. Dříve platilo, že v mozku se vyskytují především M1 receptory. Výzkumy založené na novějších technologiích (vazbě radioligandů, autoradiografii, imunoprecipitaci typově specifickými protilátkami) prokázaly, že v CNS se vyskytují všechny typy. Receptory M1 dominují v kůře a hippocampu. Činí se zodpovědnými za zprostředkování procesů učení a paměti. M4 receptory převládají v bazálních gangliích, jsou cílem neselektivního anticholinergního působení antiparkinsonik. Ve fylogeneticky starších částech mozku obou typů ubývá. Receptory M2 jsou relativně nejvíce zastoupeny v mozkovém kmeni a mozečku kde tvoří přes 80% všech muskarinových receptorů. Receptor M3 má asi 20%

podíl v hippocampu. Receptor M5 je v mozku relativně nejméně četný, ale lze ho prokázat na všech etážích [35]. Na periferii nacházíme M1,2,3 receptory v gangliích autonomního nervového systému a v hladkém svalstvu.

Nikotinové receptory patří do velké rodiny ionotropních receptorů, podobně jako například serotoninové (5HT₃), N-metyl-D-aspartátové (NMDA) a GABA receptory. Vazba ligandu na těchto receptorech otevírá iontový kanál, kterým v případě nikotinových receptorů proudí do buňky vápník. Nikotinové receptory můžeme dělit podle citlivosti k α -bungarotoxinu (na bungarotoxin senzitivní a non-senzitivní). Nověji je dělíme podle zastoupení podjednotek, ze kterých se receptor skládá. Podjednotky jsou řetězce aminokyselin zasahujících na obě strany membrány. Receptor je složen z pěti podjednotek, které jsou uspořádány radiálně okolo centrálního iontového kanálu. Rozlišujeme 8 typů alfa podjednotek (α 2- α 9), tři typy beta podjednotek (β 2- β 4), dále podjednotky γ a δ . Zastoupení alfa, beta, gama a delta řetězců otvírá další typologii. Nejlépe prozkoumanými podtypy nikotinových receptorů mozku jsou receptory α 4- β 2 (složené ze tří podjednotek typu α 4 a dvou podjednotek β 2) a α 7 receptory (složené z pěti podjednotek typu α 7) [42]. Typ α 4 - β 2 může být umístěn na obou stranách synapse. Ubývá v časných stádiích Alzheimerovy demence. U kuřáků je zastoupen ve zvýšeném počtu.

Typ α 7 je lokalizován presynapticky, je schopen stimulovat uvolňování acetylcholinu, ale i glutamátu, serotoninu, noradrenalinu, dopaminu a dalších neuromediátorů [3]. Jeho agonizací např. nikotinem lze normalizovat deficit evokovaných sluchových potenciálů u nemocných schizofrenií [153]. Na periferii jsou nikotinové receptory zodpovědné za přenos nervového vzruchu na příčně pruhovaný sval. Jiné typy nikotinových receptorů jsou zastoupeny v autonomních gangliích.

Cholinergní neurony mozku formují osm hlavních skupin, klasifikovaných jako Ch 1 – Ch 8 [6]. Většina těchto skupin není zcela přesně anatomicky ohraničena. Představují spíše místní zahuštění komplexní neuronální sítě, napojené i na non-cholinergními neurony. Nejmohutnější skupinou jsou buňky nakupené v bazální oblasti teleencephala kde rozlišujeme jádro - Nucleus Basalis Meynerti (NBM). Zahuštění v oblasti NBM má rozměry asi 14-18 mm a obsahuje kolem 200 000 převážně cholinergních neuronů (což je nejméně 10x více než největší noradrenergní jádro – locus coeruleus). Označuje se jako NB-Ch4 komplex. V tomto komplexu rozlišujeme podoblasti anteromediální (Ch4am), anterolaterální (CH4al), anterointermediární(Ch4ai), intermediodorsální(Ch4id), intermedioventrální (Ch4iv) a posteriorní (Ch4p). Diferenciace NB-Ch4 komplexu vykazuje evoluční trend. Nejdiferencovanější je u člověka [58].

Oblast Ch1 zaujímá Nucleus medialis septi. Oblast Ch2 tvoří neurony Nucleus verticalis habenulae diagonalis. V těsném sousedství se nachází i oblast Ch3. Neurony Ch5 a Ch6 jsou lokalizovány v rostrální části mozkového kmene. Ch5 komplex přibližně odpovídá Nucleus pedunculopontinus. Ch6 komplex má těžiště v Nucleus tegmentalis laterodorsalis. Ch7 koresponduje s habenula medialis, Ch8 s Nucleus parabigeminialis [107].

Hlavními projekcemi Ch1-Ch2 je hippocampus, Ch3 bulbus olfactorius, Ch4 neokortex a amygdala, Ch5-Ch6 talamus, Ch7 Nucleus interpeduncularis, Ch8 colliculus superior. Slabší projekce však směřují i jinam. Například všechny oblasti vysílají axony do talamu. Oblasti Ch5-Ch6 do neokortexu a extrapyramidových struktur a podobně [104, 105, 106, 154].

5.3. Cholinergní transmise a kognitivní funkce

Historicky nejznámější látkou blokující přenos signálu v cholinergním systému je alkaloid skopolamin obsažený v blínu černém (*Hyoscyamus niger*). V různých kulturách byl používán od středověku, například v Evropě ve formě masti, která měla vyvolat abnormální prožitky na sabatech čarodějnic [165]. Sibiřané z oblasti Jeniseje využívali kombinace blínu s alkoholem. Rozemletá rostlina vyluhovaná ve sklenici piva způsobila stav zmatenosti a obluzení s pocitem hrůzy. V Arábii se k podobným účelům používalo kombinace blínu s kávou.

Skopolamin patří mezi nejstarší používaná psychofarmaka. Jeho příznivý sedativní účinek byl poprvé popsán Gnauckem roku 1882. Konrad v pokusu na vlastní osobě ukázal nápadnou podobnost halucinogenního a psychotropního účinku skopolaminu s klinickým obrazem halucinóz a delirií u alkoholiků. Heimann roku 1952 v autoexperimentu a v pokusech na zdravých dobrovolnících se skopolaminem v dávkách 1-1.2mg zevrubně popsal průběh intoxikace. Všimá si, že intelektová deteriorace úzce souvisí s poruchou paměti ve smyslu snížené reprodukční schopnosti. Brichtcín a Filipová podávali skopolamin dvěma neurotikům a dvěma schizofrenikům. Následně aplikovali fyzostigmin. V průběhu intoxikace se objevovala deliria a abnormní chování se syndromem připomínajícím demenci [164].

Vojtěchovský v sérii pokusů na 12 zdravých dobrovolnících popsal průběh intoxikace po podání 5mg atropinu, 0.7mg skopolaminu a 10 mg benaktyzinu. Nejsilnější anticholinergní účinek měl skopolamin. Z centrálních psychických účinků bylo zaznamenáno oblenění psychického tempa, zhoršení rychlosti a kontinuity intelektové výkonnosti, dyskalkulie,

alterace verbálně-auditivní a vizuální paměti. U jednoho dobrovolníka se vyvinul krátký psychotický stav úspěšně zvrácený physostigminem [164].

Další, extenzivně opakované pokusy s blokátorem muskarinových receptorů skopolaminem vedly k shrnutí klinického obrazu intoxikace pod pojem „skopolaminová demence“. Syndrom demence je zde přechodný, plně reverzibilní odezněním intoxikace nebo podáním inhibitoru acetylcholinesterázy fyzostigminu. Vyznačuje se deficitem deklarativní paměti. Poruchou vstřípivosti, uchování a reprodukce informací a snížením pozornosti. V těžších případech se dostavuje desorientace, somatopsychická derealizace. Mohou se objevit prchavé psychotické stavy s halucinacemi a bludy.

Cholinergní neuropřenos se pravděpodobně rozhodujícím způsobem podílí na zprostředkování kvality vědomí. Tak zvaná primární úroveň vědomí, jako „kritické sebeuvědomování“ (Conscious awareness) zahrnuje uvědomování si vlastní osoby, pocitů, myšlenek a uvědomování si okolí „tady a teď“ [127]. Látky, které blokují muskarinové receptory (zejména postsynaptické M1) jako skopolamin a pirenzepin narušují explicitní paměť (knokautují hippokampus), avšak celkový obraz změn přesahuje analogii čistě hipokampální léze při níž nacházíme relativně izolovaný deficit explicitní epizodické paměti. Pozorované změny zahrnují širší narušení kognitivních funkcí a také poruchu kritického sebeuvědomování. Jednou z otázek je zda acetylcholin a cholinergní systém mají specifický vliv na kvalitu vědomí, nebo zda k její změně dochází sekundárně, v důsledku modulace jiných přenašečových systémů. Fyzostigmin prodlužuje účinek acetylcholinu na synapsi. Psychostimulans d-amfetamin potencuje uvolňování a brzdí zpětné vychytávání dopaminu a noradrenalinu, bez ovlivnění cholinergního systému. Způsobuje zvýšení vigility, zkrácení reakčního času a prodlužuje křivku výkonu pozornosti. Pokud by amfetamin dokázal zvrátit skopolaminem navozené poškození vědomí, paměti a kognice, mohlo by to znamenat, že blokáda cholinergní transmise se na zhoršení těchto parametrů podílí nespécificky, prostřednictvím narušení pozornosti a pohotovosti (reakčního času). Drachman a další autoři ukazují, že tzv.skopolaminovou demenci lze zvrátit fyzostigminem avšak nikoli amfetaminem, což podporuje hypotézu o specifické roli cholinergního systému v zprostředkování primární úrovně vědomí a paměti [30].

Perry ve svém, podle některých redukcionistickém pojetí předestírá, že cholinergní systém může být nejdůležitějším neuromodulačním systémem v lidském mozku. Projekce cholinergních jader do talamu a neokortexu považuje za stěžejní pro kontrolu zaměřené pozornosti. Harmonická aktivita glutamatergní excitace a její cholinergní modulace může být v tomto pojetí rozhodující pro kvalitu, intenzitu a obsah vědomí [127].

Podobný kognitivní deficit jako scopolamin způsobuje i mecamylamin blokující nikotinové receptory. Stav je obdobně možno korigovat agonistou nikotinových receptorů nikotinem [31].

Injekce excitotoxické aminokyseliny (ibotenic-acid) do hlavního cholinergního jádra, Nucleus basalis Meynerti, destruuje jak cholinergní, tak non-cholinergní neurony a vede k rozsáhlé cholinergní denervaci frontoparietálního neokortexu provázené deficitem učení paměti a pozornosti. Takto uměle navozený kognitivní deficit byl v pokusu na laboratorních zvířatech upraven implantací acetylcholin produkujících fibroblastů do neokortexu. Tento zásah zdaleka neobnovil původní cholinergní regulaci, avšak přesto došlo k zlepšení kognitivního výkonu (měřeno schopností projít vodní bludiště nebo zapamatovat si umístění skrytého odpočívadla v bazénku). Dodání acetylcholinu do neokortexu bylo dostačující podmínkou zlepšení [177].

Zdá se, že k pozitivnímu ovlivnění kognitivních funkcí stačí nespécifické dodání acetylcholinu do neokortexu. Podpora cholinergní aktivity ve frontoparietálním kortexu by mohla vést k úpravě některých parametrů kognitivních funkcí bez ohledu na povahu původního postižení [9].

5.4. Patologie cholinergního neuropřenosu u schizofrenie

5.4.1 Nikotinové receptory

Kolem 90% schizofrenních pacientů jsou kuřáci [43]. Nezdá se, že by k vysvětlení tohoto čísla stačily vlivy věku, pohlaví, institucionalizace či socioekonomického statusu [25]. Pravděpodobnější je specifický vztah k léčbě nebo k nemoci. Samotná expozice Haloperidolu zvyšuje pravděpodobnost kouření [99]. Významnou hypotézou je, že nikotin může mít příznivý účinek na některé projevy nemoci [25]. Bylo zjištěno, že administrace nikotinu ve formě náplastí upravovala kognitivní zpomalení navozené haloperidolem [94]. Podle této představy je kuřáctví jakousi nevědomou formou sebeléčby [43].

V mozcích schizofrenních pacientů nacházíme nižší vazebnou kapacitu pro bungarotoxin, tedy nižší zastoupení bungarotoxin senzitivních nikotinových receptorů. Tento jev není způsobem down-regulací nikotinových receptorů v důsledku kouření, protože chronická expozice nikotinu má právě opačný účinek. Dochází k up-regulaci $\alpha 7$ nikotinových receptorů [123], ještě výrazněji se zvyšuje počet $\alpha 4$ - $\beta 2$ a $\alpha 3$ - $\beta 2$ receptorů [41, 123, 168].

Při porovnání schizofrenních a zdravých kuřáků bylo zjištěno, že up-regulace je u schizofrenních kuřáků vyjádřena méně. Jakoby schizofrenní pacienti zaostávali v této up-regulaci za zdravými kontrolami. Není však jasné, zda se jedná o průvodní jev onemocnění, nebo důsledek léčby antipsychotiky.

Nikotin přechodně normalizuje některé neurofyziologické a elektrofyziologické nálezy považované za *trait*-markery schizofrenního onemocnění. Zejména poruchu sledovacích očních pohybů [116] a tzv. únik z inhibice vlny P50 po párové stimulaci.

5.4.2. Muskarinové receptory

Podle Crooka a kol. acetylcholin na úrovni hippocampu zprostředkuje procesy učení a paměti. Tyto procesy jsou u schizofrenie narušené. Z toho vyplývá, že pacienti se schizofrenií mohou mít v oblasti hippocampu poruchu cholinergního systému (primární nebo sekundární). Již v dřívějších posmrtných studiích byla ve skupině schizofrenních nemocných prokázána snížená denzita M1 receptorů v Nucleus caudatus [27, 21]. V post mortem studii zjišťující zastoupení M1/4 receptorů v hippocampální formaci autoři porovnali 18 schizofrenních jedinců a 18 zdravých kontrol. Metodou radiografie detekovali ve schizofrenní skupině pokles vazebné kapacity pro radioaktivně značený pirenzepin (selektivní antagonist M1/4, specifita vůči M1/M4 = 95% všech vazeb). Snížení se týkalo celého hippocampu (Cornu Amonis – CA 1-4, Gyrus dentatus, Subiculum) i Gyrus parahippocampalis. Pracovní hypotéza o cholinergní dysfunkci hippocampu u schizofrenie byla potvrzena [22].

Stejná skupina autorů použila tutéž metodu k srovnání koncentrace M1/M4 receptorů v prefrontálním kortexu (BA 8, 9, 10, 46). M1/4 receptory jsou zde podle autorů hlavními „postsynaptickými adresáty“ cholinergní mediace. Narušení cholinergně zprostředkovaných procesů v prefrontálním kortexu způsobuje kognitivní poruchy, které jsou charakteristické i pro schizofrenii. Vzorek zahrnoval 6 schizofrenních pacientů léčených před smrtí anticholinergikem benztropinem, 11 schizofrenních pacientů neléčených anticholinergiky a 20 neschizofrenních kontrol. Ve schizofrenní skupině neléčené benztropinem bylo zjištěno snížené zastoupení receptorů M1/4 v BA 9 a 46. Pacienti léčení anticholinergikem benztropinem měli úbytek vazebné kapacity pro pirenzepin výraznější než skupina bez anticholinergik, a to ve všech studovaných oblastech. Přitom v současně provedené post mortem studii na zvířatech benztropin v nízké dávce neovlivňoval, haloperidol a clozapin ve vyšších dávkách spíše zvyšovali expresi muskarinových receptorů. Nálezy jsou autory

interpretovány jako potvrzení dysfunkce cholinergní mediace v prefrontálním kortexu u schizofrenie [23]. Proč byla denzita muskarinových receptorů nejvíce redukována ve skupině léčbě anticholinergikem? Podle simplifikovaného paradigmatu přece agonista časem způsobí down-regulaci a antagonistu up-regulaci receptorů. Paradigma platilo v případě (zdravých) laboratorních zvířat, ale k interpretaci právě opačných změn ve skupině schizofrenních, zdá se, nestačí. Vysvětlení není jednoznačné. Může souviset s komplexnějšími odchylkami v transsynaptických regulacích specifických pro onemocnění schizofrenií. V případě clozapinu je situace ještě složitější, neboť jiní autoři zjišťují u schizofrenních pacientů léčených tímto lékem sníženou dostupnost muskarinových receptorů, a to v závislosti na dávce [136]. Clozapin navíc kromě antagonismu na M1,2,3,5 receptorech agonizuje M4 receptory [171, 180].

V navazující posmrtné studii Deana a kol. bylo u 20 schizofrenních jedinců a 20 neschizofrenních kontrol srovnatelných věkem a pohlavím zjišťováno zastoupení M1 a M4 receptorů v Dorzolaterálním prefrontálním kortexu v Brodmanových areách 9 a 40 (BA 9, 40). Kromě vazebné kapacity pro pirenzepin byla zjišťována hladina mRNA a proteinů muskarinových receptorů. Vazebná kapacita pro pirenzepin byla snížena v oblasti BA 9. Hladiny proteinů M1 receptorů a mRNA receptorů M1 byly sníženy v obou oblastech zájmu. Hladiny proteinů pro M4 receptor a mRNA receptorů M4 byly sníženy pouze v BA 40. Data podporují názory o účasti M1 receptorů v patofyziologii schizofrenie [28].

Readler a kol. zopakoval tyto nálezy *in vivo*. K detekci muskarinových receptorů použil značený ligand (látku IQNB) a jednofotonovou emisní tomografii (SPECT). Oblastmi zájmu byly šedá kůra, bazální ganglia, Varolův most a thalamus. Ve skupině 12 nemedikovaných schizofrenních pacientů proti 10 zdravým kontrolám byla zjištěna snížená dostupnost muskarinových receptorů ve všech sledovaných oblastech kromě Varolova mostu. Největší pokles (-33% proti kontrolám) byl zaznamenán v Nucleus Caudatus. Nejmenší významné rozdíly byly zjištěny v okcipitální kůře (-20%). Dostupnost muskarinových receptorů ve striatu a frontální kůře negativně korelovala s pozitivními příznaky. Výsledky replikované *in vivo* dávají názorům o účasti cholinergní (muskarinové) mediace v patofyziologii schizofrenie větší váhu [137, 138].

5.4.3. Aktivita acetylcholinesterázy, butyrylcholinesterázy u schizofrenie

Autor nenalezl práce, které by se zabývaly aktivitou butyrylcholinesterázy u schizofrenie. Deficit acetylcholinesterázy také nelze považovat za jednoznačně prokázaný.

Haroutian a kol. provedli post mortem studii, ve které srovnávali aktivitu acetylcholinesterázy (a cholinacetyltransferázy) u skupiny chronicky institucionalizovaných schizofrenních pacientů s kognitivním postižením proti skupině s demencí Alzheimerova typu, a kontrolám bez těchto diagnóz. Za podmínek, kdy všechny kontroly s demencí splňovaly za života kritéria pro Alzheimerovu demenci a žádný pacient ve skupině chronických schizofrenií nespĺňoval tato kritéria, nebyl u schizofrenních nalezen deficit acetylcholinesterázy ani cholinacetyltransferázy [62].

Powchik podává přehled post mortem studií schizofrenie. Uvádí, že schizofrenní skupina jako celek nevykazovala v post mortem nálezech cholinergní deficit, avšak byla nalezena korelace hloubky kognitivního deficitu ante mortem s poklesem aktivity acetylcholinesterázy post mortem [129].

6. Farmakologické intervence do cholinergního neuropřenosu

6.1. Inhibitory acetylcholinesterázy

Friedman podával donepezil 36 schizofrenním pacientům v remisi při udržovací léčbě risperidonem. V dvojité slepé, placebem kontrolované, 12 týdnů trvající studii 5 ani 10mg donepezilu denně, jako přídatná léčba k udržovací léčbě risperidonem, neprokázalo významné zlepšení proti placebo v žádném parametru kognitivního výkonu. Autor v diskusi uvažuje o možném vlivu desenzitizace nikotinových receptorů nikotinem (většina dobrovolníků byli kuřáci). Receptory mohly být refrakterní vůči agonistické aktivitě donepezilu. Navrhuje studii s alostericky potencujícími ligandy senzitivujícími nikotinové receptory [46].

Tugal a kol. uspořádal dvojité slepou, placebem kontrolovanou, cross-over studii v níž podával 5mg donepezilu 12 schizofrenním pacientům na udržovací léčbě konvenčními antipsychotiky. S výjimkou pozitivního ovlivnění Figural memory test (subtest revidované verze Wechsler Memory Scale, WMS-R) nebyly v jedenáctitestové kognitivní baterii zachyceny významné změny. V diskusi autoři shrnují, že desenzitizace nikotinových receptorů u kuřáků a nízké dávkování donepezilu se mohly podílet na negativních výsledcích [160].

Nahas a kol. podávali donepezil v dvojité slepé, placebem kontrolované pilotní studii do níž bylo zahrnuto šest dobrovolníků s diagnózou schizofrenie. Pacienti byli stabilizováni na konstatní dávce atypického antipsychotika. Během dvanáctitýdenního sledování byli zúčastnění opakovaně vyšetřeni Testem slovní plynulosti, za současné kontroly mozkové

aktivity funkční magnetickou rezonancí. Přidání donepezilu způsobilo „normalizaci“ původní hypofunkce frontálního laloku a gyrus cinguli. Jedinci užívající aktivní látku se lišili proti vyšetření před přidáním donepezilu a lišili se i od skupiny dostávající placebo [110].

Freudenreich a kol. uspořádali dvojitě slepou, placebem kontrolovanou 8 týdnů trvající studii v níž podávali 36 stabilizovaným schizofrenním pacientům 10 mg donepezilu, jako přídatnou terapii k udržovací léčbě stabilní dávkou antipsychotika. Pacienti nebyli vybíráni podle hloubky kognitivního deficitu. Aktivní skupina se v kognitivní výkonnosti ani v psychopatologických charakteristikách neodlišila od kontrolní skupiny. Donepezil byl dobře tolerován. Autoři uzavírají, že přidání donepezilu může mít význam u jednotlivých schizofrenních pacientů, kde patologické procesy postihují také cholinergní neurony, například u komorbidity schizofrenie a demence [45].

Erickson a kol. uspořádali 18 týdnů trvající, dvojitě slepou, placebem kontrolovanou cross-over studii v níž podávali 15 hospitalizovaným schizofrenním pacientům donepezil nebo placebo. Přidání donepezilu bylo spojeno se středně výrazným zlepšením verbálního učení [36].

Pacientovi se schizoafektivní poruchou podali donepezil za dvojitě slepých podmínek Risch a kol. Po přidání donepezilu k stabilní dávce olanzapinu bylo zaznamenáno zlepšení v kognitivních testech a také zvýšení aktivity v prefrontálním kortexu a bazálních gangliích, měřeno funkční magnetickou rezonancí [140].

Buchanan a kol. podával donepezil šestnácti schizofrenním pacientům v remisi při udržovací léčbě olanzapinem. V otevřené, pilotní studii zaznamenal zlepšení paměti v parametrech verbální a vizuální reprodukce a v rychlosti zpracování testů [14].

Howard a kol. publikovali kasuistiku 54 leté schizofrenní pacientky s kognitivním deficitem, jejíž paměť se zlepšila po přidání donepezilu k základní léčbě quetiapinem [74]. MacEwan a kol. v kasuistickém sdělení popisují u schizofrenního pacienta zlepšení verbální fluence po přidání donepezilu k stabilní dávce risperidonu [97].

Van de Graaf a kol. se pokusili ovlivnit kognitivní deficit rivastigminem. Jednalo se o pilotní, otevřenou studii, zahrnující pouze 8 subjektů v remisi schizofrenní psychózy. V administrované kognitivní baterii byly pozitivně ovlivněny výsledky v Continuous Performance Test – CPT [59]. Práce je zatížena řadou metodologických nedostatků.

Hussain a kol. přidali v otevřeném sledování rivastigmin 3mg k olanzapinu nebo clozapinu. Z 27 schizofrenních pacientů s neurokognitivním deficitem se 16 subjektů zlepšilo v pozornosti, paměti, „problem-solving ability“, v sociálním a odborném fungování.

7 se výrazně zlepšilo v motivaci a postřehu-pohovotovsti (alertness). Ve čtyřech případech bylo sledování předčasně ukončeno pro nedostatečný efekt [75].

Podobně Lenzi a kol. po přidání 3-12mg rivastigminu 16 pacientům s klinicky stabilizovanou reziduální schizofrenií zaznamenali zlepšení kvality života a zlepšení v kognitivních škálách učení a paměti. Autoři zjistili také významné zlepšení položky „anergie“ v BPRS a nesignifikantní trendy zlepšování pozornosti a negativních příznaků. Jednalo se o roční otevřené sledování [93].

Rivastigmin v dávce 9mg denně byl účinný u 13 schizofrenních pacientů splňujících současně kritéria pro Alzheimerovu demenci. V dvanáctitýdenním otevřeném sledování bylo zaznamenáno „signifikantní“ ($p < 0,01$) zlepšení v škálách MMSE (Mini Mental State Examination), v kognitivní subškále ADAS (Alzheimer Dementia Assessment Scale), ve škále ADL (Activity of Daily Living scale) a také v PANSS. Autoři uvažují, že pozorovaný efekt může být specifický spíše pro vybranou komorbidní subpopulaci schizofrenie a demence než pro schizofrenii obecně. Mohl by však být vztahován k cholinergní dysfunkci, která může být přítomna i u některých schizofrenních pacientů [103].

Rosse referuje kasuistiku 43 letého schizofrenního pacienta se silně vyjádřenými, persistujícími pozitivními, negativními, afektivními i kognitivními příznaky. K smíšené léčbě atypickými i konvenčními neuroleptiky byl přidán Galantamin v dávce 4mg BID zvýšené v posledních týdnech dvouměsíčního sledování na 12mg BID. Již v 1. týdnu podávání došlo k zřetelnému zlepšení negativních příznaků (škála SANS). Po vysazení galantaminu se negativní příznaky během několika dnů vrátili na původní úroveň. Pozitivní příznaky nebyly ovlivněny [142].

6.2. Prekurzory acetylcholinu

Samotný acetylcholin je neúčinný pro krátký biologický poločas. Sójové lecitiny a fosfatidylcholin po požití pomalu uvolňují cholin, který je jednak selektivním agonistou alfa 7- nikotinových receptorů ale hlavně prekurzor tvorby acetylcholinu. V praxi by bylo nutno podávat desítky gramů lecitinu denně.

6.3. Agonisté nikotinových receptorů

6.3.1. Nikotin

Množství studií na zvířecích modelech i na lidech našlo po aplikaci nikotinu zlepšení pozornosti, paměti a učení. Ale existují také studie, které podobný účinek neprokázaly. Jiné studie našly kognitivní deficit u kuřáků, kterým bylo zabráněno v přístupu k nikotinu [5, 32, 63, 128, 176].

Akutní, nikotinem indukovanou facilitaci kognitivních funkcí u člověka našli Andersson a Post [4], Houston a kol. [73], Wesnes a Warburton [173], Peeke [122] Warburton a kol. [169], West a Hack [174], Warburton [170] a další.

Většina studií byla prováděna bez ohledu na kuřáctví cigaret u zkoumaných subjektů což částečně znehodnocuje výsledky. Populace kuřáků představuje určitý výběr. Psychobiologické odlišnosti proti nekuřácké populaci mohou vést k započetí a přetrvání závislosti právě u těchto jedinců. Akutní efekt nikotinu u kuřáků může být díky minulé chronické expozici nikotinu jiný než u nekuřáků. Kuřáci také obvykle pokračují v kouření i během studie, což znemožňuje kontrolovanou administraci nikotinu. Proto jsou cennější studie zohledňující kuřáctví resp. rozlišující akutní a chronickou aplikaci nikotinu.

Někteří autoři se snažili rozlišit nakolik je zlepšená výkonnost po kouření způsobena odstraněním „kognitivního deficitu“ u deprivovaných kuřáků, t.j. u kuřáků, kterým bylo dočasně zabráněno v přísunu nikotinu.

Srovnání nekuřáků, deprivovaných kuřáků (několik hodin před testem jim bylo zabráněno kouřit), a nedeprivovaných kuřáků dopadlo ve prospěch třetí skupiny u níž byl pokles kognitivního výkonu v čase významně oddálen. Zlepšení v komplexním testu detekce signálu bylo způsobeno jednak zvýšeným počtem správných reakcí, jednak zvýšeným pracovním tempem. Nejednalo se tedy o zrychlení na úkor chybovosti či naopak. Nekuřáci a deprivovaní kuřáci se ve výsledcích testů nelišili [173]. Svědčí to proti negativnímu vlivu down regulace nikotinových receptorů na kognitivní výkon.

Kouření cigaret zlepšilo vybavování z krátkodobé slovní paměti [122]. Zlepšení krátkodobé paměti po nikotinu bylo nalezeno také ve studii Warburtona a kol. [169].

Administrace nikotinu zlepšuje výkon ve Stroopově testu [133, 173]. Zejména se zkracuje čas jmenování barev slov na tabuli č. III, kde je proband rozptylován interferujícím irelevantním podnětem (má jmenovat barvu inkoustu již je slovo napsáno, avšak slova samotná vyjadřují názvy jiných barev). Rychlost čtení není ovlivněna.

Autoři uzavírají, že tyto nálezy mohou být odrazem efektu nikotinu na zlepšení selektivní pozornosti. Efekt je patrný až po opakovaném testování. Kuřáci se rychleji zlepšují. Může to být analogií rychlejšího učení či adaptace, která probíhá tak, že subjekt rychleji zpracovává informace nebo je efektivněji odděluje od šumu.

Opačný efekt byl popsán během odnětí nikotinu kuřákům. Jedním z příznaků je snížená pozornost. Po 24 hodinové deprivaci kouření byl nalezen vyšší počet chyb v testu vigily u kuřáků [63].

Výbavnost paměti byla lepší u kuřáků po vykouření cigarety obsahující nikotin ve srovnání s kuřáky po vykouření cigarety bez obsahu nikotinu. Tento efekt byl patrný i u příležitostných kuřáků což naznačuje, že není způsoben pouze potlačením abstinenčního stavu u kuřáků [174].

U chronického podávání nikotinu se v animálních modelech zjistil oddálený nástup prokognitivního účinku (2 týdny po zahájení administrace) a přetrvávání efektu několik týdnů po odnětí nikotinu. Koresponduje to s oddáleným zvýšením četnosti nikotinových receptorů (up-regulací) v různých oblastech mozku, včetně šedé kůry a striata a s přetrváváním tohoto stavu po několik týdnů po odnětí nikotinu [34].

Infúze nikotinu v dávce 0.25 mikg/kg/min významně zlepšila výkon v testech slovní reprodukce u pacientů s Alzheimerovou demencí [112, 113]. Subkutánní injekce nikotinu v dávce 0.4-0.5mg/kg pacientům s Alzheimerovou demencí způsobila významné, na dávce závislé zlepšení pozornosti při zpracování informací. Neovlivnila výsledek testů krátkodobé paměti při opakování číselných řad [143]. Autoři spekulují s možností podávat nikotin dlouhodobě ve formě náplastí, zejména v kombinaci s blokátory acetylcholinesterázy.

6.3.2. Thiamin

Obsah thiaminu v terminálech cholinergních neuronů je srovnatelný s obsahem acetylcholinu. Fosforylace thiaminu tam koresponduje s uvolňováním acetylcholinu. Thiamin je anagažován v presynaptickém uvolňování acetylcholinu [102]. Thiamin se váže reverzibilně na nikotinové receptory a může vykazovat anticholinesterázovou aktivitu [33]. Několik studií uvádí mírný pozitivní efekt vysokých dávek thiaminu (3-8g/D, p.o.) u demence Alzheimerova typu [10, 102].

13 zdravých dobrovolníků (6 žen, průměrného věku 30 let) podstoupilo randomizovanou, dvojitě slepou studii s jednorázovou aplikací 5 gramů Thiaminu nebo placebo. Za 1.5 hodiny jim byl intramuskulárně aplikován skopolamin v dávce 0.007mg/kg. Testy byly provedeny

před aplikací farmak a 1.5 hodiny po aplikaci skopolaminu. Sledovanými parametry byly P3 – závislý potenciál (P3 Event-related potential record), tj. P3 latence, P3 amplituda, spektrální analýza EEG, reprodukce příběhu (story free recall percentage). Výsledky ukázaly, že P3 latence po placebo/skopolaminu (p/s) byla významně delší než po thiaminu/skopolaminu (t/s). P3 amplituda po p/s byla nižší než při baseline. Amplituda P3 po t/s měla pouze nevýznamnou tendenci k oploštění. V EEG byly po p/s významně více tangovány alfa-vlny ve srovnání se záznamy po t/s. Záznam po t/s se nelišil proti baseline. Reprodukce příběhu byla významně horší u p/s než u t/s. V obou případech významně horší než při baseline. Závěrem autoři konstatují, že kognitivní efekt anticholinergika skopolaminu byl částečně zvrácen jednorázovou, vysokou (5 gramů) dávkou thiaminu a že běžně doporučené dávkování thiaminu 100mg/D u Wernicke-Korsakova syndromu je nízké k vyvolání klinického účinku [102].

6.4. Agonisté muskarinových receptorů

6.4.1. Arecolin

V Indii a tichomoří je nejméně 2000 let konzumován ve formě betelových svítků. Betelový svítek je kousek ořechu z arekové palmy (*Areca catechu*) smíchaný s trochou vápna a zabalený v listu rostliny betele (*Piper betle*). Za psychotropní účinky odpovídá hlavně ořech arekové palmy, který obsahuje kromě arekolinu dalších osm alkaloidů. Arecolin prostupuje hematoencefalickou bariérou a má schopnost parciálně agonizovat muskarinové receptory.

Sullivan rozdělil skupinu 70 schizofrenních pacientů pocházejících ze souostroví Palau v Mikronésii na ty, kteří pravidelně žvýkali betel a na část nežvýkající. „Zvýkači betele“ měli významně nižší skóre v pozitivních i negativních škálách PANSS. Rozdíl byl nejmarkantnější u pacientů neléčených antipsychotiky, zřejmě eliminací jejich anticholinergních nežádoucích účinků. V diskusi autor povzbuzuje k dalším výzkumům s cholinomimetiky v léčbě schizofrenie [155].

6.4.2. Xanomelin

Specificky agonizuje postsynaptické muskarinové M1/4 receptory. Prostřednictvím M4 receptorů snižuje pálení (firing) dopaminergních neuronů v mesokortikolibmické oblasti. Prostřednictvím M1 receptorů naopak zvyšuje koncentraci extracelulárního dopaminu a expresi c-fos v kůře. Ve vyšších dávkách slabě napodobuje účinek klasických antipsychotik na pozitivní příznaky a účinek nových antipsychotik na hypofrontalitu [17]. Jinou látkou s obdobným mechanismem působení je oxotremorin, který je však na rozdíl od xanomelinu zatížen množstvím nežádoucích účinků.

7. Jiné farmakologické intervence s prokognitivním efektem

7.1. Glutamátergní

Odhaduje se, že 55-70% neuronálních synapsí mozku představují excitační glutamátové synapse axo-dendritického typu. Blokátory NMDA receptorů, ketamin a fencyklidin, navozují v subanestetických dávkách psychotický stav, v němž nacházíme analogii pozitivních, negativních a kognitivních příznaků schizofrenie. Podle glutamátergní teorie schizofrenie mají schizofrenní pacienti hypofunkční NMDA receptory [117]. V důsledku toho dochází k nedostatečné (NMDA receptory zprostředkované) stimulaci GABAergních inhibičních interneuronů. Vede to k desinhibici monoaminergního neuropřenosu a v konečném důsledku „zaplavení“ mozkové kůry nadměrným množstvím informací. Porucha NMDA receptory zprostředkované GABAergní inhibice vede také k odtlumení samotných glutamátergních neuronů. Nadměrně uvolňovaný glutamát pak způsobuje další down-regulaci NMDA receptorů, čímž se uzavírá bludný kruh pozitivní zpětné vazby. Excitotoxické působení glutamátu akceleruje neurodegenerativní procesy, jejichž klinickým projevem je mimo jiné kognitivní deficit [117, 118, 119].

Hledají se proto látky podporující glutamátergní neuropřenos. Některé studie s agonisty glutamátových receptorů - glycinem [67,68,70], d-serinem [158], d-cykloserinem [50, 52, 69, 39], ale i s antagonistou glycinového transportéru N-methylglycinem [82, 159] přinášejí povzbudivé výsledky. Inhibitor zpětného vychytávání glycinu, glycyldodecylamid se v pokusech na zvířatech jeví účinnější než samotný glycin [81].

Glycin v dávce 0.8mg/kg, jako přídatná medikace k stávající antipsychotické léčbě, navodil významnou redukci negativních, depresivních a kognitivních symptomů.

Šestitýdenní, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná, randomizovaná, cross-over studie zahrnovala 11 pacientů s chronickou, farmakoresistentní formou onemocnění. Nejvýraznější redukce negativních symptomů nastala u pacientů s nejnižší výchozí hladinou glycinu [67]. Stejný design a dávkování glycinu měla obdobná studie, která potvrdila předchozí výsledky u skupiny 17 schizofrenních pacientů léčených risperidonem nebo olanzapinem. Čím vyšší hladina glycinu po léčbě byla dosažena, tím lepší byla klinická odpověď [70].

Tsai a kol. uspořádali šestitýdenní, dvojitě slepou, placebem kontrolovanou studii v níž přidali 31 schizofrenním pacientům d-serin k stabilní dávce antipsychotika. Bylo zaznamenáno zlepšení v pozitivních, negativních i kognitivních symptomech a zlepšení výkonu ve WCST. Hladiny d-serinu ve 2. a 4. týdnu predikovaly celkové zlepšení [158]. V analogicky uspořádané studii dosáhli autoři podobných výsledků s N-methylglycinem (sarcosin). Studie zahrnovala 38 schizofrenních nemocných na stabilní dávce antipsychotika. Výsledky byly stejné i v podskupině 20 pacientů léčených risperidonem [159].

D-cykloserin, 50mg/D, po přidání ke konvenčnímu antipsychotiku významně zlepšil negativní schizofrenní příznaky a reakční čas v dvoutýdenní studii se zaslepeným vyhodnocením [50]. Nález byl zopakován v analogicky uspořádané studii s risperidonem [39]. Při kombinaci d-cykloserinu s clozapinem došlo naopak ke zhoršení negativní schizofrenní symptomatiky [51, 52]. Clozapin si i v této oblasti drží specifické postavení. Je známo, že zvyšuje hladiny glutamátu v prefrontálním kortexu a v Nucleus Acumbens.

Goff a kol. předestírají, že clozapin může negativní příznaky zlepšovat prostřednictvím agonistické aktivity na glycinovém vazebném místě NMDA receptorů. D-cykloserin je pouze parciálním agonistou NMDA receptorů. Jeho interakce s clozapinem snad může vyústit v oslabení NMDA přenosu.

Jinou variantou ovlivnění glutamátového přenosu je podávání pozitivních modulátorů AMPA receptorů - ampakinů.

Látka CX 516, jako přídatná léčba ke clozapinu zlepšil u schizofrenních nemocných pozornost a paměť. Dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie zahrnovala 19 subjektů [53]. Monoterapie farmakoresistentních pacientů látkou CX 516 nepřinesla zlepšení psychózy ani kognice [98].

Eicosapentaenová kyselina (omega-3 fatty acid, eicosapentaenoic acid, EPA) 3mg denně nebyla účinná v randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované, 16-týdenní studii zahrnující 87 pacientů s dg. schizofrenie a schizoafektivní poruchy. Jednalo se o relativně farmakoresistentní pacienty s významnými reziduálními příznaky při adekvátní

farmakoterapii. EPA neovlivnila PANSS, Celkový klinický dojem ani výsledky v kognitivních testech. Kognitivní testy byly prováděny na začátku a na konci studie, klinická baterie 1.,2.,4.,8.,12.,16. týden (materiály APA, W.S.Fenton et al., 2002).

Eicosapentaenová kyselina byla použita také v 12 týdnů trvajících, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii. Do studie bylo zahrnuto 40 farmakorezistentních schizofrenních pacientů, u nichž persizistovaly symptomy schizofrenie po 6 měsících stabilní antipsychotické medikace. K antipsychotiku bylo přidáno 3mg/D EPA nebo placebo. Statisticky významné redukce celkového skóre PANSS bylo dosaženo v 12 týdnu. Také dyskineze, měřené ESRS škálou byly významně redukovány. Analýza kovariance naznačila, že redukce PANSS mohla být zčásti vysvětlena redukcí ESRS. Autoři uzavírají, že EPA může být efektivní, bezpečnou a dobře tolerovanou přídatnou léčbou schizofrenie (R.A.Emsley et al., abstrakt, XI biennial winter workshop on schizophrenia, Davos, Feb-Mar 2002).

7.2. Adrenergní

Alfa-2 agonista clonidin se jeví nevhodným pro neselektivní účinek, hypotenzi, sedaci. Perspektivnější může být selektivní alfa-2a agonista guanfacin. Dvojitě slepá placebem kontrolovaná 4 týdenní studie u 40 dobrovolníků s diagnózou schizofrenie prokázala, že pokud pokusné osoby dostávaly 2mg guanfacinu denně současně s Risperidonem, významně se zlepšili některých testech kognitivního výkonu (Serial verbal learning, Continuous performance test, Trial making test, Spatial working memory task). Neuroleptický status ovlivňoval výsledek. Pacienti na typických NL se nezlepšili [46].

Psychostimulační látka modafinil je užívána jako „promotor-bdělosti“ v léčbě narkolepsie a nověji také jako kognitivum k léčbě poruch pozornosti s hyperaktivitou (Attention Deficit Hyperactivity Disorder - ADHD). Hypotetizuje se o její specifické schopnosti zvyšovat mozkovou alfa-1 adrenergní aktivitu bez přímé afinity k adrenergním receptorům. Novější subhumánní výzkumy ukazují, že zvyšuje výdej histaminu v předním hypotalamu [78]. Přesný mechanismus účinku není definitivně znám. Turner a kol. ověřovali kognitivní účinnost 200mg modafinilu ve dvojitě slepé, zkřížené, placebem kontrolované studii. 20 chronických schizofrenních nemocných bylo srovnáno se zdravými kontrolami a se skupinou nemocných s ADHD. Ve všech skupinách došlo k významnému zlepšení krátkodé verbální paměti. Schizofrenní nemocní se navíc významně zlepšili v přenášení pozornosti. Autoři současně upozorňují, že vyšší dávky modafinilu (až 400mg denně)

by měly být podávány schizofrenním nemocným s velkou opatrností, neboť zvyšují riziko relapsu [161].

Podobně Rosenthal a Bryant referují o zlepšení klinického stavu, zmírnění únavy a tendenci k zlepšení kognitivních funkcí po 4 týdenním podávání 200mg modafinilu 11 nemocným se schizofrenií a schizoafektivní poruchou. Během 4 týdenního otevřeného sledování bylo však u dvou pacientů zaznamenáno zvýraznění halucinací [141]. Relaps psychózy po vyšších dávkách modafinilu popsal Narendran a kol. [111].

Zhodnocení užitečnosti rizik podávání modafinilu u schizofrenie vyžaduje větší a déleodobější dvojité slepé studie.

7.3. Dopaminergní

Amfetamin a pergolid jsou smíšené D1, D2 agonisté. Otevřené 4 týdenní sledování pacientů se schizofrenií rozdělených náhodně do skupin a amfetaminem (30mg/D), pergolidem, guanfacinem našlo zlepšení pozornosti a verbálního učení u všech skupin. Autoři uzavírají, že kognitivního posílení lze dosáhnout dopaminergními (amfetamin, pergolid) i noradrenergními (guanfacin) látkami (materiály APA M.Goodman et al., 2002)

7.4. Serotonergní

Deplece L-tryptofanu, přímého prekurzoru serotoninu, prohlubuje negativní příznaky [150] a zhoršuje exekutivní funkce [57]. Levkovitz a kol. referují o úspěchu L-tryptofanu v ovlivnění kognitivního deficitu schizofrenie. Dvojité slepá, placebem kontrolovaná, cross-over studie zahrnovala 21 pacientů v remisi schizofrenní psychózy. L-tryptofan prokázal v extenzivní psychometrické baterii (Digit span, Párové asociace, Rey-Osteriethova figura, Digit symbol substitution test, Neumber facility test, Revermead Behav. Memory test) superioritu proti placebo. Neovlivnil výsledky ve škálách PANSS , CGI a ve škále extrapyramidových příznaků ESRS [95]. Pozitivní výsledek na tak malém souboru pacientů by znamenal velmi silný, netušený vliv tryptofanu na kognitivní funkce. Výsledky nebyly replikovány.

7.5. Histaminové

Passani a Blandina shrnují důkazy o vlivu aktivace H3 receptorů histaminem na pokles cholinergního tonu ve frontální kůře a hippocampu. Blokáda H3 receptorů selektivním H3 antagonistou thioperamidem cholinergní tonus zvyšuje. Podpůrný vliv na cholinergní tonus má také 5-HT₃ agonista ondasetron. H3 a 5-HT₃ receptory jsou proto potenciálními cíli farmakologické intervence. Podávání thioperamidu ale také 5-HT₃ agonisty ondasetronu může být potenciální korektivní terapií kognitivního deficitu vycházejícího z cholinergní hypofunkce [121].

7.6. Orexiny

Orexin 1 a 2 (neboli Hypocretiny A, B) jsou endogenní neuroaktivní peptidy. Je o nich známo, že se zapojují do regulace spánku a příjmu potravy. Orexin produkující neurony se nacházejí v laterální oblasti hypotalamu. Neurony s orexinovými receptory jsou zastoupeny v locus coeruleus a hippocampu. Poruchy v orexinovém systému byla nalezeny u narkolepsie a nověji jsou spojovány také s procesy regulace pozornosti, učení a paměti. Některé zvířecí studie ukazují, že například intraventrikulární infúze orexinů zlepšily výkon laboratorních krys v testech vodních bludišť [80], nebo že v oblasti hippocampu došlo k navození dlouhodobé potenciace (LTP) [167].

Orexiny navozená LTP však vyžaduje současnou aktivaci řady metabotropních i ionotropních, glutamatergních, GABAergních, noradrenergických a cholinergních receptorů. Samotné orexiny snad plní roli promotorů, které regulují úroveň konektivity synapsí paměťových obvodů hippocampu [149].

7.7. Nervový růstový faktor

Bylo prokázáno, že Nervový růstový faktor (Neuronal Growth Factor, NGF) je nepostradatelný pro diferenciaci a přežití cholinergních neuronů CNS [31, 175]. Podávání NGF v animálních modelech zlepšuje na věku závislou cholinergní hypofunkci, obnovuje aktivitu cholinacetyltransferázy a zmírňuje úbytek paměti.

Čtrnáctidenní série infúzí NGF aplikovaná do pravé postranní komory normalizovala cholinergní hypofunkci u starých krys. Extracelulární hladiny acetylcholinu v parietálním kortexu a hippocampu byly na počátku o třetinu nižší než u kontrolní skupiny mladých krys.

Vyrovnaní cholinergní aktivity bylo provázeno vyrovnaním schopnosti učení v testu rozpoznávání předmětů (Object-recognition test). Výkon v diskriminaci známých a nových objektů se obnovil do úrovně jaké dosahovaly mladé kontroly. Kontrolní skupina starých jedinců, kteří dostávali intraventrikulárně Cytochrom C, se nezlepšila [147].

8. Cíl práce

Hlavním cílem práce bylo ověřit, zda donepezil jako přídatná léčba k risperidonu, zlepšuje kognitivní funkce nemocných se schizofrenií.

Vedlejšími cíli bylo sestavení prakticky použitelného nástroje k snímání kognitivních funkcí, zmapování kognitivního deficitu v souboru schizofrenních pacientů a hledání společných znaků (prediktorů) pacientů pozitivně reagujících na donepezil.

9. Metodika

Dizertační práce je součástí projektu řešeného s podporou grantu č. NF 6753-3/2001 Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví ČR (Terapeutické ovlivnění kognitivních funkcí u schizofrenie, hlavní řešitel prim.MUDr.Ivan Tůma, CSc., psychiatrická klinika LF UK v Hradci Králové). Řešení grantové části projektu bylo ukončeno v roce 2004.

9.1. Uspořádání výzkumu

Byla navržena prospektivní, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná, randomizovaná studie se dvěma paralelními větvemi. Do studie byli zařazováni hospitalizovaní i ambulantní nemocní, kteří splnili vstupní kritéria a podepsali informovaný souhlas. Délka sledování byla 16 týdnů, přičemž pacienti byli vyšetřeni na počátku studie, na konci 12. a 16. týdne.

9.1.1. Nulová hypotéza

Donepezil je účinnější než placebo v ovlivnění kognitivního deficitu schizofrenie.

9.1.2. Vstupní a vylučovací kritéria

Vstupní kritéria:

Diagnóza schizofrenie (dle kritérií MKN – 10 pro výzkum)

Věk 18-50 let

Remise alespoň poslední 4 týdny

Monoterapie stabilní dávkou risperidonu

Vylučovací kritéria:

Primoataka schizofrenie

Jiná psychiatrická diagnóza

Somatická choroba vyžadující pravidelnou farmakoterapii

Méně než 6 měsíců od poslední elektrokonvulzivní terapie

Méně než 3 měsíce od poslední injekce depotního antipsychotika

Smyslová vada

Relaps schizofrenie

Průduškové astma, obstrukční choroby bronchopulmonální, vředová choroba gastroduodena, těhotenství,

Přecitlivělost na donepezil.

Potřeba ordinace psychofarmak jiných než povolených v protokolu.

9.1.3. Farmakoterapie

Základní udržovací léčba:

Monoterapie risperidonem. Do konce čtvrtého týdne pohyblivá dávka v rozmezí 2-5mg. Od 29. dne fixní dávkování 2-5mg denně rozdělená do dvou dílčích dávek.

Povolená doprovodná medikace:

Zolpidem 10mg večer v indikaci hypnotika. Mohl být podán maximálně 3 po sobě následující dny, celkem 14x do druhé vizity a 28x do konce studie. Nesmí být podán v předvečer kontroly.

Klonazepam maximálně 2mg denně, do maximální kumulativní dávky 28mg během prvních 4 týdnů a 70 mg do konce studie. Doporučeno postupné snižování dávky či vysazení.

Placebo v indikaci klinicky nezávažných projevů insomnie a úzkosti.

9.1.4. Experimentální medikace

Identické želatinové kapsle obsahovaly 5mg donepezilu nebo placebo. Dávkováním jedné kapsle večer od 1. do 28. dne a dvou kapslí večer od 29. dne bylo zajištěno zvýšení dávky donepezilu z 5 na 10 mg.

9.1.5. Randomizace, zaslepení

Po vstupním testování (pretest) byla nemocným přidělena experimentální medikace. Jednotlivá balení byla opatřena postupným číslováním. Poměr placebo a donepezilu v celkovém počtu balení byl jedna ku jedné, avšak rozdělení bylo náhodné, neodpovídalo pořadovým číslům. Prvnímu pacientovi byla přiřazena medikace s nejnižším pořadovým číslem. Další pacienti obdrželi medikaci podle pořadí ve kterém vstupovali do studie. Rozdělení donepezilu a placebo do jednotlivých balení a jejich kódování provedla třetí osoba. Pro případ nutnosti odslepit medikaci při neočekávaných událostech byl v zalepené obálce dodán popis obsahu balení.

9.1.6. Klinické škály

Globální klinický dojem, (Clinical Global Impression, CGI)

Škála pozitivních a negativních příznaků, (Positive and Negative Symptom Scale, PANSS)

Posuzovací stupnice extrapyramidových vedlejších příznaků, (Simpson - Angus Rating Scale, SA)

Posuzovací škála polékové akatizie, (Barnes Akathisia Rating Scale, BAS)

9.1.7. Psychometrická baterie (viz též Tab. 1)

Subtest Logická paměť z Wechslerovy škály paměti (WMS III)

Subtest Verbální párové asociace z Wechslerovy škály paměti (WMS III)

Test kategoriální slovní plynulosti (Category Fluency Test, CFT)

Test komplexní figury – TKF(Rey-Osterrieth Figure Drawing Test,FDT)

Test dráhy – část A (Trail Making Test part A, TMT-A)

Stroopův test (Stroop Test, Color Word Test, CWT)

Test číselného čtverce

Test Hanojské věže (tower of Hanoi, TOH)

Test třídění wisconsinských karet (Wisconsin Card Sorting Test, WCST)

Tabulka 1

Použité psychometrické testy, jejich zaměření, literární odkazy

Název testu	Použité subškály	Kognitivní doména	Výstupní veličina	Literární odkazy
WMS-III (Wechsler Memory Scale, 3-th edition)	Logická Paměť (LP)	Bezprostřední sluchová paměť	Skór reprodukce	Svoboda 1999, Laurent 1999, Hawkins 1999, Preiss, 1998 Buchanan 1994,
	Verbální Párové asociace	Sluchová složka všeobecné paměti	Skór reprodukce po 30 minutách	
		Asociační učení	Skór 1. reprodukce Celkový skór Reprodukce, Trend učení	
CFT (Category fluency test)	Celý	Asociační plynulost	Celkový skór Počet repetitivních chyb	Sharma, Harvey 2000, Buchanan 1994, Arango 1999,
TKF (Test komplexní figury Rey-Osterrietha)	Celý	Vizuomotorická koordinace (obkreslování) Vizuální paměť (reprodukce z paměti)	Skóre kvalitativní analýzy kresby Čas v sekundách	Seidman 2003 Košč, Novák 1997 Košč 1980,
TMT (Trail Making Test)	Část A	Psychomotorické tempo, Vizuomotorická koordinace	Čas v sekundách	Sharma, Harvey 2000, Svoboda 1999, Laurent 1999, McGrath 1997
CWT (Stroop Color-Word Test)	Celý	Psychomotorické tempo, Pozornost	Čas přečtení I., II., III. Tabule T3/T2 - Index interference	Sharma, Harvey 2000, Svoboda 1999, Buchanan 1994,
Test číselného čtverce (ČČ)	Celý	Pozornost, Psychomotorické tempo	M1 - průměr 1-5 pokusu M2 - průměr 6-10 pokusu M2/M1 - trend výkonu	Preiss 1998, Jirásek 1975,
WCST (Wisconsin Card sorting Test)	Celý	Exekutivní funkce, Pracovní paměť	Počet ukončených kategorií Perseverativní chyby Neperseverativní chyby Další parametry	Sharma, Harvey 2000, Laurent 1999, Bustini 1999, Gold 1997,
TOH (Tower of Hanoi)	Celý	Exekutivní funkce, Pracovní paměť, Plánování	Execution time (čas řešení) Počet tahů Počet chyb	Chan 2004, Sharma, Harvey 2000, Bustini 1999,

9.1.8. Časové řazení procedur

Délka sledování byla stanovena na 16 týdnů. Pacienti byli vyšetřeni před vstupem do studie, po 12 týdnech a na konci 16. týdne.

Při vstupu do studie bylo ověřeno splnění vstupních kritérií a zjištěna demografická data.

29.den studie byla experimentální medikace upravena na 2 kapsle večer.

Při vstupu a na konci studie bylo provedeno laboratorní vyšetření (krevní obraz, jaterní testy, sérové koncentrace minerálů, glukózy, cholesterolu, triglyceridů) a elektrokardiografické vyšetření.

Psychometrické vyšetření a škálování klinickými škálami bylo provedeno při každé kontrole.

Časový rozvrh procedur znázorňuje tabulka 2.

Tabulka 2
Časový rozvrh procedur prováděných ve studii

Procedury	Vizita 1	Vizita 2	Vizita 3
	Den 0	Den 84	Den 112
Inform. Souhlas, Kontrola vstupních a vylučovacích kritérií, demograf. data	x		
Randomizace	x		
Laboratorní testy	x		x
EKG	x		x
Klinické škály	x	x	x
Psychometrická baterie	x	x	x

9.2. Soubor

Do studie byli zařazováni hospitalizovaní i ambulantní nemocní, kteří vyhovovali vstupním a vylučovacím kritériím a podepsali informovaný souhlas. V rámci skríníngu bylo požádáno o spolupráci 68 nemocných. 41 z nich podepsalo informovaný souhlas. 3 nemocní byli ze studie vyřazeni (jeden pro relaps psychózy, jeden pro extrapyramidové nežádoucí účinky a potřebu měnit medikaci nad rámec povolený protokolem studie, jeden pro ztrátu spolupráce). Pro závěrečné zpracování byla použita data 38 nemocných. Z tohoto počtu 32 dokončilo studii v plném rozsahu. V posledních 6 případech byla k závěrečnému zpracování použita metoda LOCF (Last Observation Carried Forward).

20 pacientů dostávalo donepezil, kontrolní skupinu tvořilo 18 pacientů. U 31 nemocných byla diagnostikována paranoidní forma schizofrenie. Ve 4 případech se vyskytla diagnóza nediferencované schizofrenie. 3 nemocní byli vedeni s diagnózou reziduální schizofrenie.

Soubor byl tvořen 14 ženami a 24 muži. Průměrný věk v celém souboru činil 32.2 roku (u mužů 31.1, u žen 34.2 let). Průměrná délka onemocnění byla 8.6 roku. Průměrná délka vzdělání byla 12 let.

Risperidon byl podáván v dávkovacím rozmezí 2-5mg, průměrná dávka se rovnala 3.8 mg.

50 % souboru byli kuřáci, průměrný počet vykouřených cigaret u kuřáků byl 16 (Tab. 3).

Tabulka 3:
Deskriptivní data souboru

	Ø Věk (roky)	Ø Délka onemocnění (roky)	Ø Počet hospitalizací (roky)	Ø Doba vzdělání (roky)	Ø Dávka risperidonu (mg)	% kuřáků	Ø Počet cigaret (ks/den)
Celý soubor (n=38)	32.2	8.6	3.5	12	3.8	50	16
Muži (n=24)	31.1	8.1	3.5	12.5	4.1	54	18
Ženy (n=14)	34.2	9.3	3.4	11.2	3.3	43	11

9.3. Statistické zpracování

Byly spočítány průměrné hodnoty a směrodatné odchylky všech demografických parametrů, klinických škál a výsledků v kognitivních testech.

K statistickému zpracování demografických parametrů a klinických škál byl při normálním rozložení dat v obou porovnávaných souborech použit Studentův t-test. Pokud data nespĺňovala podmínku normálního rozložení byly použity testy jednoduché analýzy rozptylu (Kruskal-Wallisův pro nezávislá měření, Friedmanův pro závislá – opakovaná měření).

Normalita rozložení dat byla zjišťována χ^2 testem dobré shody.

Srovnáním výsledků v kognitivních testech s populačními normami byl stanoven neuropsychologický profil souboru.

Velikost změn v kognitivních testech byla vyjádřena Cohenovým koeficientem účinku (v textu též Effect size) [66].

Výsledky v kognitivních testech byly souhrnně testovány vícenásobnou analýzou rozptylu (Analysis of Variance, ANOVA). Tímto testem bylo hodnoceno zda obecně v celém souboru nezávislé faktory kategoriálního typu (vizita, skupina) ovlivňují závislou kvantitativní proměnnou (průměry v kognitivních testech) [135].

K hodnocení diferencí průměrů v konkrétních vizitách a metodách byla použita analýza rozptylu při jednoduchém třídění (one-way ANOVA).

Hladina významnosti při vícečetném párovém testování byla korigována Bonferroniho metodou. V ostatních případech je použita hladina významnosti $\alpha=5\%$.

V aktivní skupině bylo zjištěno pořadí výkonu v jednotlivých kognitivních testech při první a při závěrečné kontrole. Z těchto údajů bylo vypočteno průměrné pořadí výkonu v první a v závěrečné vizitě. K zjištění korelací průměrného pořadí s demografickými a klinickými parametry byla použita metoda vícenásobné lineární regrese. Stejnou metodou byl zjišťován vztah změny pořadí (rozdíl průměrného pořadí při první a poslední kontrole) s demografickými a s výchozími klinickými charakteristikami.

10. Výsledky

10.1. Analýza demografických dat.

Aktivní a kontrolní skupina se nelišily věkem, vzděláním, délkou onemocnění, počtem hospitalizací, dávkou risperidonu ani počtem cigaret vykouřených kuřáky (Tab. 4).

Muži byli léčeni významně vyšší dávkou risperidonu (4.1, SD-0.6) než ženy (3.3mg, SD-0.6, $p=0.001$).

Mezi pohlavími nebyly zjištěny rozdíly ve věku, vzdělání, délce trvání nemoci, počtu hospitalizací a počtu vykouřených cigaret kuřáky (Tab. 3,5).

Tabulka 4: Porovnání deskriptivních parametrů mezi skupinami

	Aktivní skupina (n=20)		Kontrolní skupina (n=18)		metoda	p
	průměr	SD	průměr	SD		
Věk (roky)	32.2	10.8	32.2	8.3	t-test	0.49
Vzdělání (roky)	11.2	1.7	12.9	2.4	Kruskal-Wallis	0.08
Délka nemoci (roky)	9.1	9.6	7.9	8.3	Kruskal-Wallis	0.86
Počet hospitalizací	3.3	2.8	3.8	3	Kruskal Wallis	0.47
Dávka risperidonu (mg)	3.8	0.7	3.8	0.7	Kruskal-Wallis	0.86
Cigaret/den kuřáci	13	4.6	20	13.4	Kruskal-Wallis	0.98

Tabulka 5: Porovnání deskriptivních parametrů mezi muži a ženami

	Muži(n=24)		Ženy (n=14)		metoda	p
	průměr	SD	průměr	SD		
Věk (roky)	31.1	8.3	34.2	11.3	t-test	0.16
Délka nemoci (roky)	8.1	8.2	9.3	10.2	Kruskal-Wallis	0.78
Vzdělání (roky)	12.5	2.1	11.2	2.3	Kruskal-Wallis	0.31
Dávka risperidonu (mg)	4.1	0.6	3.3	0.6	Kruskal-Wallis	0.001
Kuřáci Cigaret /den	18	10	11	5.8	Kruskal-Wallis	0.3

10.2. Analýza klinických škál.

V aktivní i v kontrolní skupině došlo k významné redukci celkového skóre Simpson-Angusovy škály extrapyramidových příznaků. V aktivní skupině dosáhl tento pokles statistické významnosti již při druhé kontrole a do třetí kontroly se zvýraznil. V kontrolní skupině lze sledovat taktéž plynulý pokles, který při poslední kontrole dosáhl statistické významnosti. V Simpson-Angusově škále nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly mezi kontrolní a aktivní skupinou (Tab. 6 - 8).

V položce Globální klinické hodnocení akatizie z Barnesovy škály nebyly zjištěny statisticky významné změny mezi skupinami ani mezi vizitami (Tab. 9 - 11).

V aktivní skupině došlo k významné redukci v celkovém skóre PANSS a také k významnému poklesu celkových skóre Škály pozitivních příznaků a Škály všeobecné psychopatologie (Tab. 12).

V kontrolní skupině byl zaznamenán významný pokles celkového skóre škály negativních příznaků. Změny v celkovém skóre PANSS nebyly v kontrolní skupině statisticky významné (Tab.13).

Při srovnání aktivní a kontrolní skupiny nebyly v žádné vizitě zjištěny významné difference v celkových skórech ani v jednotlivých subskórech PANSS (Tab.14).

Tabulka 6: Sumární skóre Simpson-Angusovy škály,
aktivní skupina

	Aktivní skupina (n=20)				p
	Vizita 1	Vizita 2	Vizita 3	V1-V2	0.02
				V1-V3	0.01
průměr (SD)	2.8 (2.9)	1.4 (2.6)	1.25 (2.5)	V2-V3	0.12

Legenda: Friedmanův test.

Tabulka 7: Sumární skóre Simpson-Angusovy škály,
kontrolní skupina

	Kontrolní skupina (n=18)				p
	Vizita 1	Vizita 2	Vizita 3	V1-V2	0.24
				V1-V3	0.02
průměr (SD)	4 (4.6)	3.1 (4)	1.7 (3.5)	V2-V3	0.16

Legenda: Friedmanův test.

Tabulka 8: Sumární skóre Simpson-Angusovy škály, meziskupinové difference

	Aktivní skupina (n=20)	Kontrolní skupina (n=18)	p
	průměr (SD)	průměr (SD)	
Vizita 1	2.8 (2.9)	4 (4.6)	0.7
Vizita 2	1.4 (2.6)	3.1 (4)	0.33
Vizita 3	1.25 (2.5)	1.7 (3.5)	0.65

Legenda: Kruskal-Wallisův test.

Tabulka 9: Globální klinické hodnocení akatizie
(Barnesova škála), aktivní skupina

	Aktivní skupina (n=20)				p
	Vizita 1	Vizita 2	Vizita 3	V1-V2	0.82
				V1-V3	0.82
průměr (SD)	0.35 (0.67)	0.25 (0.55)	0.3 (0.66)	V2-V3	0.99

Legenda: Friedmanův test.

Tabulka 10: Globální klinické hodnocení akatizie
(Barnesova škála), kontrolní skupina

	Kontrolní skupina (n=18)				p
	Vizita 1	Vizita 2	Vizita 3	V1-V2	0.99
				V1-V3	0.99
průměr (SD)	0.22 (0.43)	0.22 (0.55)	0.28 (0.75)	V2-V3	0.81

Legenda: Friedmanův test.

Tabulka 11: Globální klinické hodnocení akatizie
(Barnesova škála), meziskupinové difference

	Aktivní skupina (n=20)	Kontrolní skupina (n=18)	p
	průměr (SD)	průměr (SD)	
Vizita 1	0.35 (0.67)	0.22 (0.43)	0.79
Vizita 2	0.25 (0.55)	0.22 (0.55)	0.77
Vizita 3	0.3 (0.66)	0.28 (0.75)	0.86

Legenda: Kruskal-Wallisův test.

Tabulka 12: Sumární skóry škály PANSS,
aktivní skupina

Sumární skór průměry (SD)	Aktivní skupina (n=20)				p
	Vizita 1	Vizita 2	Vizita 3		
P	9.1 (1.6)	8.1 (1.3)	8.1 (1.7)	V1-V2 V1-V3	0.001 0.01
N	12.6 (5.8)	12.5 (6)	12.4 (6)	V1-V2-V3	0.23
G	23.4 (5.3)	21.5 (5.3)	21.1 (5.4)	V1-V3	0.01
PANSS celk.	45 (10.3)	41.9(10.7)	41.6(11.2)	V1-V2 V1-V3	0.01 0.01

Legenda: Friedmanův test.

Tabulka 13: Sumární skóry škály PANSS,
kontrolní skupina

Sumární skór průměry (SD)	Kontrolní skupina (n=18)				p
	Vizita 1	Vizita 2	Vizita 3		
P	8.3 (1.1)	8.2 (1.2)	7.9 (1.4)	V1-V2-V3	0.61
N	12.3 (4)	11.9 (4)	10.6 (3.9)	V1-V3	0.02
G	23.3 (5.6)	22.6 (6.1)	21.6 (6.1)	V1-V2-V3	0.18
PANSS celk.	44.3 (8)	42.9(10.7)	40.1(10.2)	V1-V2-V3	0.07

Legenda: Friedmanův test.

Tabulka 14: Srovnání aktivní a kontrolní skupiny
v položkách škály PANSS

		Aktivní skupina (n=20)		Kontrol.skupina (n=18)		p
		průměr	SD	průměr	SD	
Vizita 1	P	9.1	1.6	8.3	1.1	0.21
	N	12.6	5.8	12.3	4	0.78
	G	23.4	5.3	23.3	5.6	0.83
	PANSS	45	10.3	44.3	8	0.91
Vizita 2	P	8.1	1.3	8.2	1.2	0.80
	N	12.5	6	11.9	4	0.79
	G	21.5	5.3	22.6	6.1	0.63
	PANSS	41.9	10.7	42.9	10.7	0.74
Vizita 3	P	8.1	1.7	7.9	1.4	0.76
	N	12.4	6	10.6	3.9	0.49
	G	21.1	5.4	21.6	6.1	0.94
	PANSS	41.6	11.2	40.1	10.2	0.70

Legenda: Kruskal-Wallisův test.

10.3. Výchozí neuropsychologický profil souboru

U kognitivních testů kde byly k dispozici populační normy, bylo provedeno srovnání s těmito normami.

Nejhlubší výchozí deficit byl zaznamenán položkách testu Číselný čtverec, který informuje o vizuomotorickém tempu a zrakové pozornosti. V průměru prvních pěti pokusů (položka ČČ – M1) dosahoval pokles výkonu proti populační normě jedné směrodatné odchylky.

Druhý nejhlubší výchozí deficit byl zaznamenán v celkovém počtu správných odpovědí v testu Verbální párové asociace (VPA 2, $SD = - 0.8$) tedy v učení se novým asociacím.

Také v části A testu dráhy (TMT – A) a v některých položkách Testu třídění Wisconsinských karet (Konceptuální úroveň, Perseverativní chyby, Absolutní počet chyb) skóroval soubor na počátku sledování alespoň 0,4 směrodatné odchylky pod úrovní populačních norem.

Výchozí situaci v celém souboru zachycuje Graf 1. Výchozí srovnání skupin znázorňuje Graf 2.

10.4. Změny neuropsychologického profilu od 1. do 3. kontroly v grafickém znázornění

V prostém grafickém znázornění (statistická analýza následuje) se jeví, že kromě ojedinělého zhoršení aktivní skupiny v položce Trend učení v testu Verbální párové asociace dosahovaly aktivní i kontrolní skupina ve všech kognitivních škálách srovnávaných s populačními normami na konci sledování stejných nebo lepších výsledků než na začátku studie (Graf 3).

Relativně největší zlepšení je patrné v testu Číselný čtverec a v celkovém počtu správných odpovědí v testu Verbální párové asociace. Celý soubor skóroval v těchto položkách při závěrečné kontrole o 0,5 – 0,7 směrodatné odchylky lépe než na začátku sledování (Graf 3).

U kontrolní skupiny, na rozdíl od aktivní skupiny, zaznamenáváme trend k zlepšení výkonu ve všech položkách Testu třídění wisconsinských karet (Graf 4, 5).

V absolutním srovnání (statistická analýza následuje dále) dosáhla kontrolní skupina na konci sledování (s výjimkou dvou položek testu třídění wisconsinských karet) ve všech kognitivních testech srovnaných s populačními normami stejný nebo lepší výsledek než aktivní skupina (Graf 6).

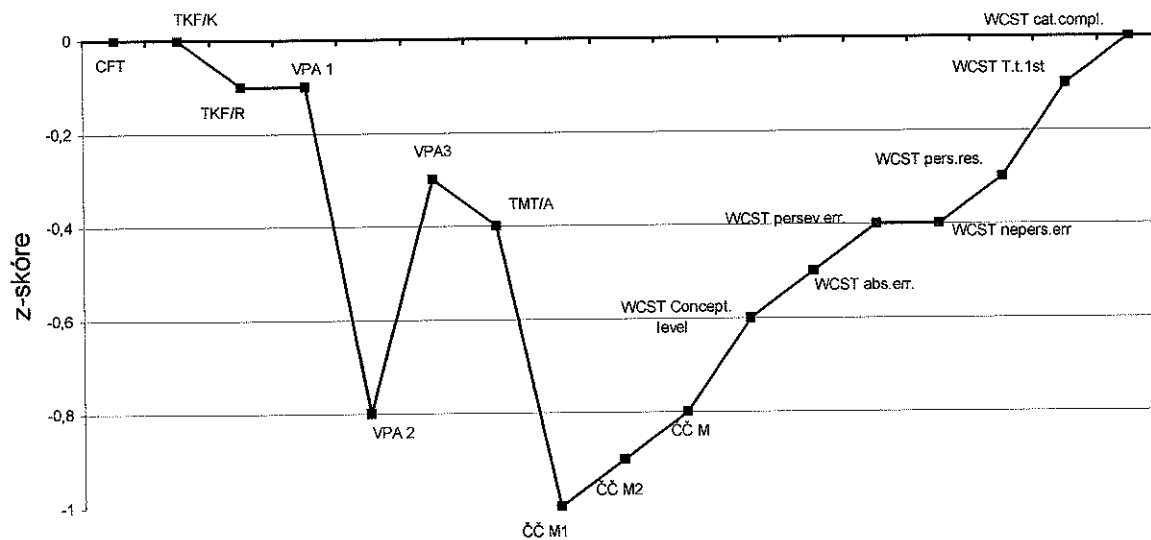
10.5. Velikost účinku, Effect size

V kontrolní skupině byla ve většině kognitivních testů zachycena výraznější velikost účinku (Effect size) než v aktivní skupině (Tab.15).

Nejvyšší hodnoty velikosti účinku byly zaznamenány v položce Celkový skór reprodukce testu Logická paměť. V případě kontrolní skupiny pak také v ostatních položkách testu Logická paměť, v Testu dráhy – části A a v skóre první reprodukce testu Verbální párové asociace.

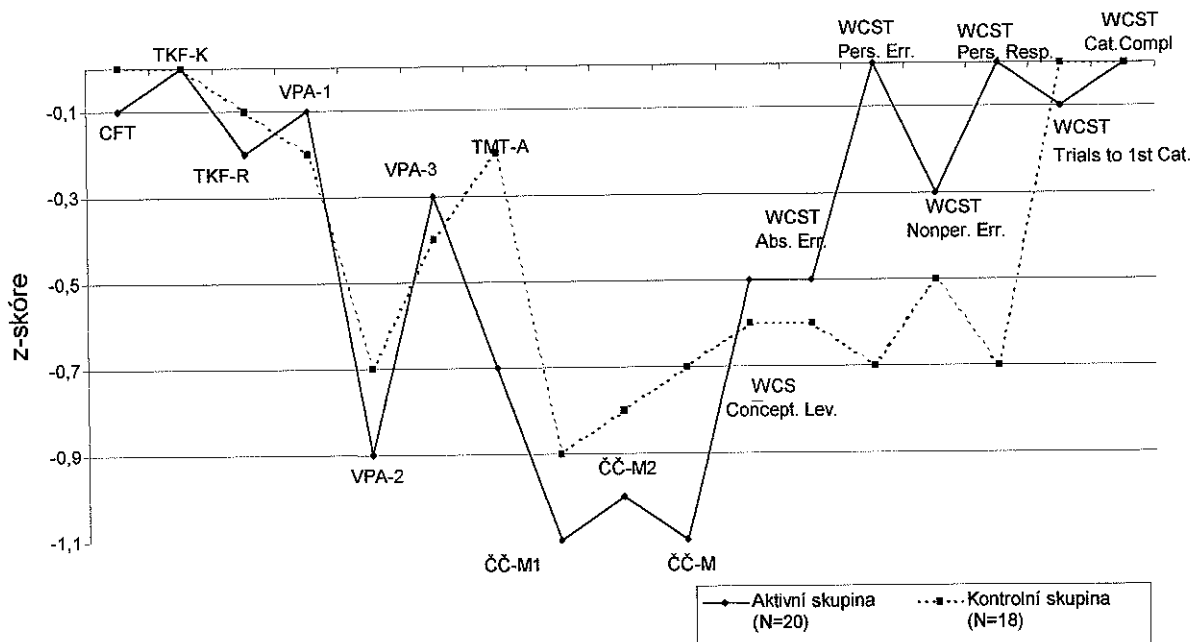
Průměrné výsledky obou skupin při první a třetí kontrole a vypočtenou velikost účinku sumarizuje tabulka 15. Hodnoty Effect size nad 0.8 (konvenční hranice „silného účinku“) jsou zvýrazněny.

Graf 1
Neuropsychologický profil souboru schizofrenních pacientů
(Den 0, N=38)



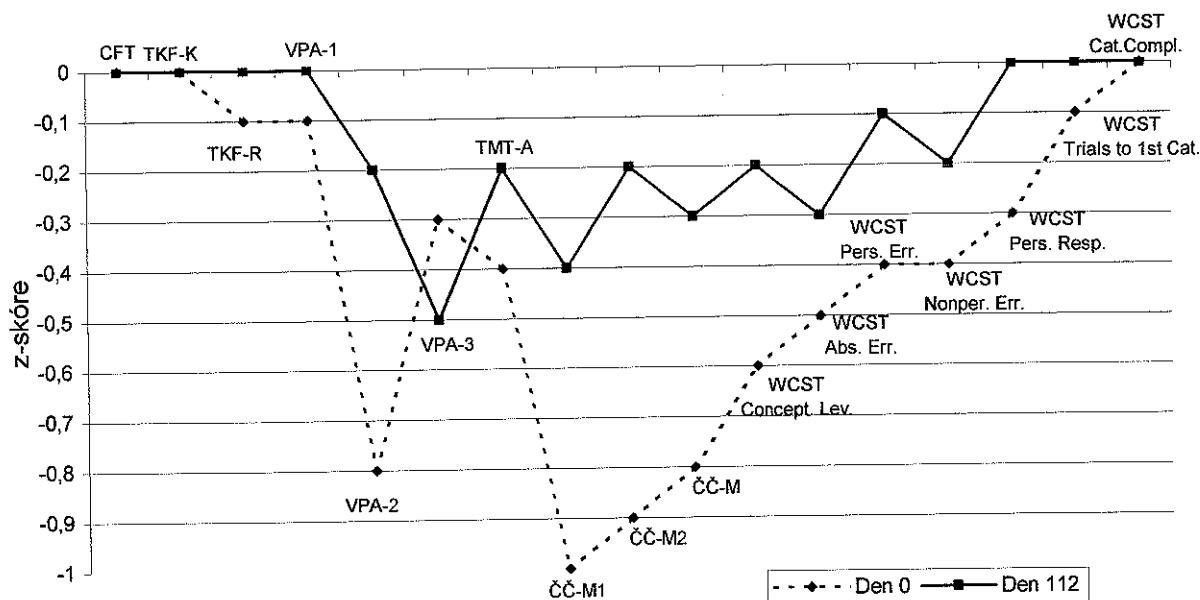
Legenda: CFT – Test kategoriální slovní fluence , TKF/K – Test komplexní figury, kopie, TKF/R – Test komplexní figury, reprodukce, VPA 1 – Verbální párové asociace, 1. reprodukce, VPA 2 – Verbální párové asociace, Celkový počet reprodukcí, VPA 3 – Verbální párové asociace, trend učení, TMT/A – Test dráhy, část A, ČČ M1 – Číselný čtverec průměr prvních pěti pokusů, ČČ M2 – číselný čtverec, průměr 6.-10. pokusu, ČČ M – Číselný čtverec, průměr vše pokusů, WCST - Test třídění wisconsinských karet.

Graf 2
Srovnání neuropsychologického profilu aktivní a kontrolní skupiny (Den 0)



Legenda: CFT – Test kategoriální slovní fluence , TKF/K – Test komplexní figury, kopie, TKF/R – Test komplexní figury, reprodukce, VPA 1 – Verbální párové asociace, 1. reprodukce, VPA 2 – Verbální párové asociace, Celkový počet reprodukcí, VPA 3 – Verbální párové asociace, trend učení, TMT/A – Test dráhy, část A, ČČ M1 – Číselný čtverec průměr prvních pěti pokusů, ČČ M2 – číselný čtverec, průměr 6.-10. pokusu, ČČ M – Číselný čtverec, průměr vše pokusů, WCST - Test třídění wisconsinských karet.

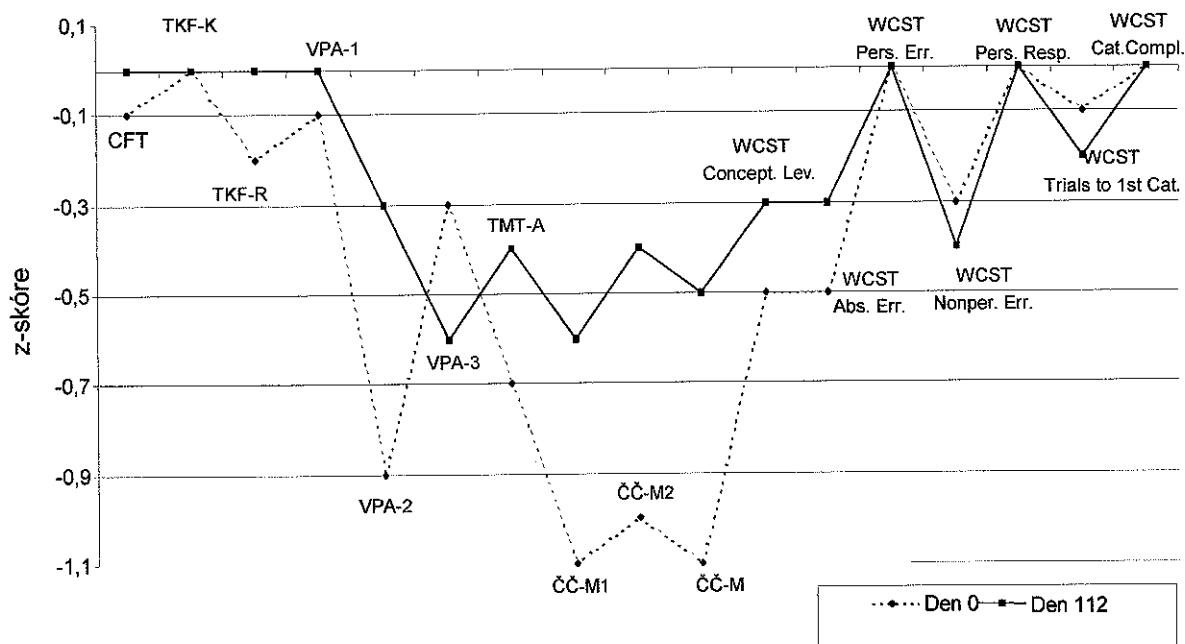
Graf 3
Neuropsychologický profil souboru schizofrenních pacientů
na počátku a na konci sledování (N=38)



Legenda: CFT – Test kategoriální slovní fluence , TKF/K – Test komplexní figury, kopie, TKF/R – Test komplexní figury, reprodukce, VPA 1 – Verbální párové asociace, 1. reprodukce, VPA 2 – Verbální párové asociace, Celkový počet reprodukcí, VPA 3 – Verbální párové asociace, trend učení, TMT/A – Test dráhy, část A, ČČ M1 – Číselný čtverec průměr prvních pěti pokusů, ČČ M2 – číselný čtverec, průměr 6.-10. pokusu, ČČ M – Číselný čtverec, průměr vše pokusů, WCST - Test třídění wisconsinských karet.

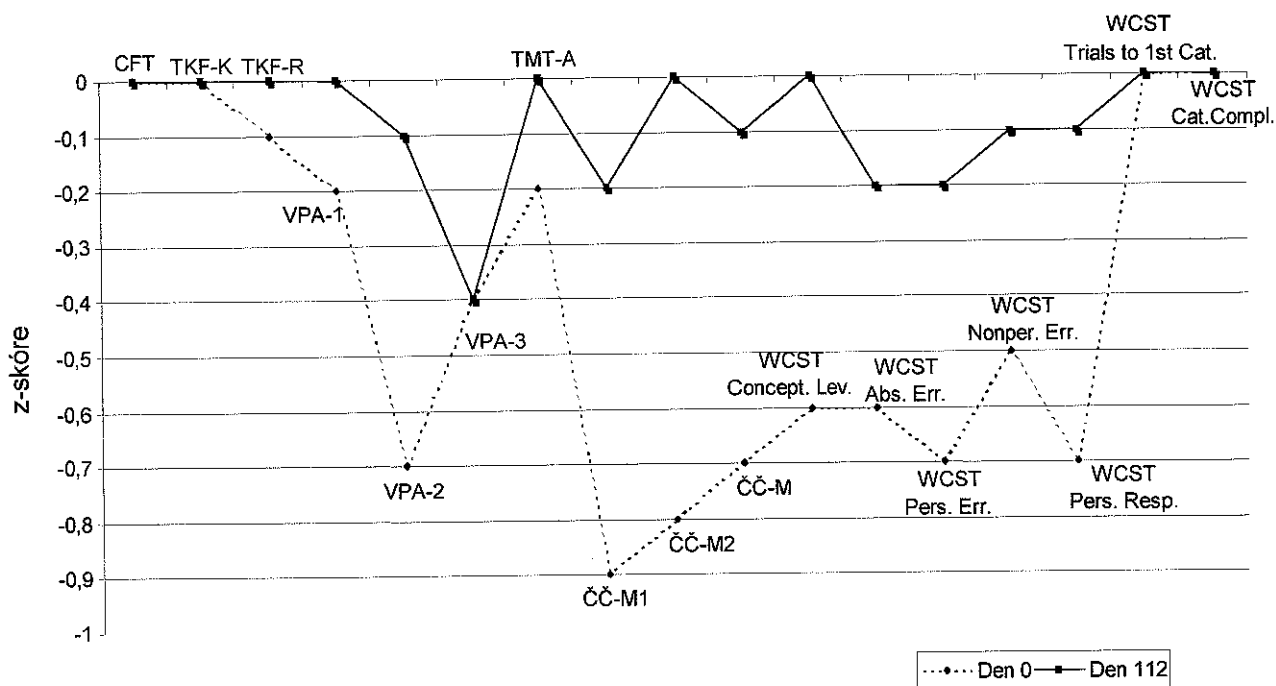
Graf 4

Neuropsychologický profil Aktivní skupiny na začátku a na konci sledování (N=20)



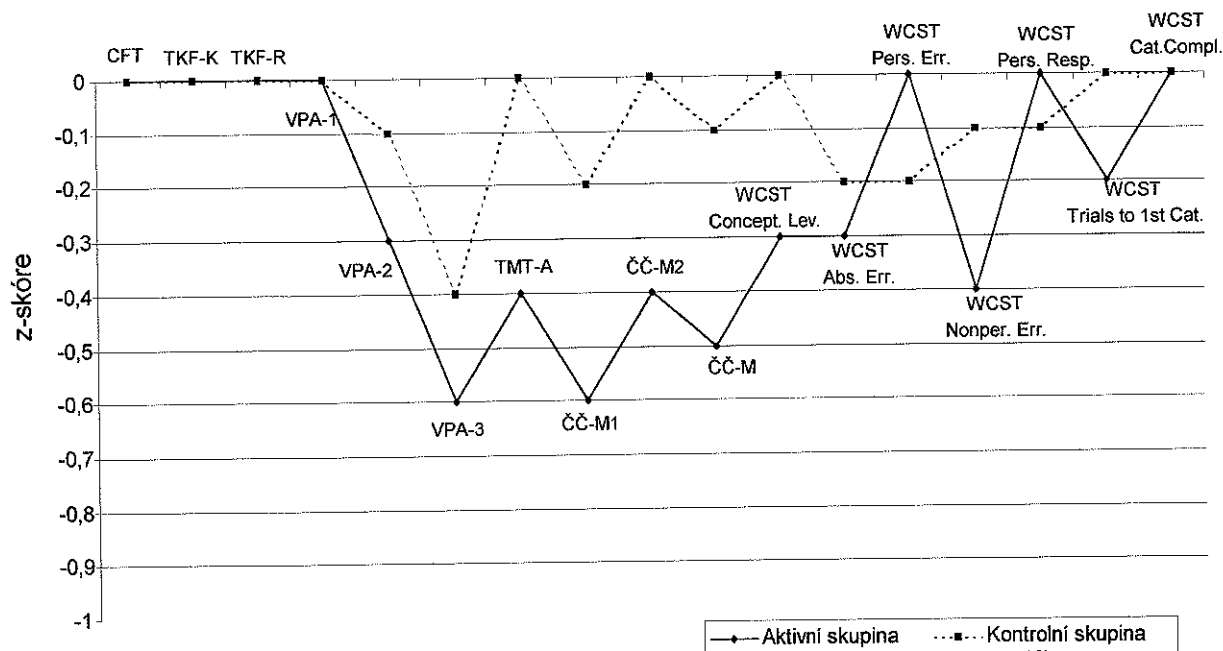
Legenda: CFT – Test kategoriální slovní fluence , TKF/K – Test komplexní figury, kopie, TKF/R – Test komplexní figury, reprodukce, VPA 1 – Verbální párové asociace, 1. reprodukce, VPA 2 – Verbální párové asociace, Celkový počet reprodukcí, VPA 3 – Verbální párové asociace, trend učení, TMT/A – Test dráhy, část A, ČČ M1 – Číselný čtverec průměr prvních pěti pokusů, ČČ M2 – číselný čtverec, průměr 6.-10. pokusu, ČČ M – Číselný čtverec, průměr vše pokusů, WCST - Test třídění wisconsinských karet.

Graf 5
Neuropsychologický profil Kontrolní skupiny na začátku a na konci sledování (N=18)



Legenda: CFT – Test kategoriální slovní fluence , TKF/K – Test komplexní figury, kopie, TKF/R – Test komplexní figury, reprodukce, VPA 1 – Verbální párové asociace, 1. reprodukce, VPA 2 – Verbální párové asociace, Celkový počet reprodukcí, VPA 3 – Verbální párové asociace, trend učení, TMT/A – Test dráhy, část A, ČČ M1 – Číselný čtverec průměr prvních pěti pokusů, ČČ M2 – číselný čtverec, průměr 6.-10. pokusu, ČČ M – Číselný čtverec, průměr vše pokusů, WCST - Test třídění wisconsinských karet.

Graf 6
Srovnání neuropsychologického profilu aktivní a kontrolní skupiny (Den 112)



Legenda: CFT – Test kategoriální slovní fluence , TKF/K – Test komplexní figury, kopie, TKF/R – Test komplexní figury, reprodukce, VPA 1 – Verbální párové asociace, 1. reprodukce, VPA 2 – Verbální párové asociace, Celkový počet reprodukcí, VPA 3 – Verbální párové asociace, trend učení, TMT/A – Test dráhy, část A, ČČ M1 – Číselný čtverec průměr prvních pěti pokusů, ČČ M2 – číselný čtverec, průměr 6.-10. pokusu, ČČ M – Číselný čtverec, průměr vše pokusů, WCST - Test třídění wisconsinských karet.

Tabulka 15: Effect size

Skóry hlavního zájmu	Aktivní skupina				Kontrolní skupina			
	průměr vizita 1	průměr vizita 3	SD	Effect size	průměr vizita 1	průměr vizita 3	SD	Effect size
LPcelk.	21.6	29.2	10.37	0.83	23.7	31.9	8.53	0.96
VPA 2	9.9	15.1	9.91	0.52	8.9	15.4	9.15	0.71
VPA 3	1.8	1.6	1.71	-0.11	2.3	1.4	2.12	-0.43
CFT celk	42.6	48.4	15.31	0.38	50.8	57.1	12.9	0.49
TKF / čas K	190.2	140.3	86.43	0.58	155.1	128.3	48.4	0.55
TKF / skór R	18.3	23.3	9.53	0.52	18.8	24.1	8.86	0.6
TMT-A	57.3	44.7	24.72	0.51	40.4	30.9	11.02	0.86
Stroop SB-B	66.1	49.3	35.7	0.47	44.7	37.9	14.71	0.46
ČČ-M	39.9	33.8	12.9	0.47	34.6	28.9	8.67	0.66
ČČ-trend	1.14	1.19	0.198	0.25	1.24	1.28	0.185	0.22
TOH-1	87.8	73.6	70.97	0.2	57	39.4	29.59	0.6
TOH-2	19.7	22.1	7.58	-0.32	20.6	17.1	4.49	0.78
% pers. Err.	14.6	14	14.29	-0.04	16.1	11.6	8.9	0.51
Ostatní skóry								
LP 1	11.9	15.1	4.88	0.66	11.9	15.9	4.14	0.97
LP 2	9.7	14.2	5.77	0.78	11.7	16.1	4.9	0.9
VPA 1	1.4	2.9	2.09	0.72	1.2	3.1	2.19	0.87
CFT 1	17.5	20.1	6.66	0.39	20.6	23.9	6.32	0.52
CFT 2	11.6	12.6	4.59	0.22	13.2	15.4	4.07	0.54
CFT 3	13.6	15.7	6.35	0.33	17	17.7	5.72	0.12
TKF / čas R	126.2	112.9	51.58	0.26	103.9	99.8	37.67	0.11
TKF / skór K	33.8	34.5	3.16	0.22	32.7	33.3	4.63	0.13
Stroop S	61.2	59.3	16.1	0.12	55.1	52.3	8.35	0.34
Stroop B	89.8	90.8	37.05	0.03	70.4	67.6	10.56	0.27
Stroop SB	154.9	140.2	65.37	0.23	112.9	105.4	22.3	0.34
ČČ M1	41.2	36	11.74	0.44	37.8	32	8.82	0.66
ČČ M2	38.6	31.6	14.58	0.48	31.4	25.8	8.97	0.62
TOH 3	1.7	0.9	2.98	0.27	0.4	0.5	1.23	0.08
%Err	28.1	26.9	18.74	0.06	30.5	20.8	15.54	0.62
%Pers. resp.	16.8	16.4	18.24	0.02	17.6	12.7	10.72	0.46
%Nonper. err.	13.5	12.9	9.5	0.06	14.9	9.6	7.32	0.72
%Concept.lev.	62.2	64.7	27.86	0.09	60.8	74.2	22.2	0.60
Cat. complet.	4.9	4.9	2.66	0	4.5	4.9	2.14	0.19
Trials to 1 st	25.1	27.2	30.37	0.07	29.2	25.9	35.56	0.09
Total correct.	74.4	70.8	17.25	0.21	70	68.2	8.97	0.2

Legenda: Effect size – Cohenův koeficient účinku, LP 1 – Logická paměť, bezprostřední reprodukce příběhu, LP 2 – Logická paměť, reprodukce po 30 minutách, LP celk. – Logická paměť, celkový skór reprodukce, VPA 1 – Verbální párové asociace, 1. reprodukce, VPA 2 – Verbální párové asociace, Celkový počet reprodukcí, VPA 3 – Verbální párové asociace, trend učení, CFT – Test kategoriální slovní fluence, TKF – Test komplexní figury, TMT/A – Test dráhy, část A, Stroop S – Stroopův test, slova, Stroop B – Stroopův test, barvy, Stroop SB – Stroopův test, slova, barvy, Stroop SB - B – Stroopův test, Index interference, ČČ M1 – Číselný čtverec průměr prvních pěti pokusů, ČČ M2 – číselný čtverec, průměr 6.-10. pokusu, ČČ M – Číselný čtverec, průměr vše pokusů, TOH 1 – Hanojská věž, čas řešení, TOH 2 – Hanojská věž, počet tahů, TOH 3 – Hanojská věž, počet chyb, % pers. Err. – procent. počet perseverativních chyb v testu třídění wisconsinských karet (dále WCST), % Err. – procent. počet chyb ve WCST, % Pers. Resp. – procent. počet perseverativních odpovědí ve WCST, % Nonper. Err. – procent. počet nepersevertivních chyb ve WCST, % Concept. lev. - konceptuální úroveň ve WCST, Cat. Complet. – počet dokončených kategorií ve WCST. Trials to 1st. – počet pokusů k dokončení 1. kategorie ve WCST, Total correct – počet správných odpovědí ve WCST.

10.6. Statistická analýza výsledků v kognitivních testech

Úhrnné výsledky kognitivních testů aktivní a kontrolní skupiny se od sebe významně lišily (Tab. 16) s tendencí k lepšímu výkonu v kontrolní skupině (Tab. 15, 22-25, Graf 6).

Při srovnání jednotlivých vizit a se zohledněním korigované hladiny významnosti (Bonferroniho korekce $\alpha' = \alpha/3 = 0.05/3 = 0.017$) nebyly rozdíly mezi skupinami statisticky významné (Tab. 17).

Uvnitř skupin se souhrnné výsledky významně lišily podle vizity (Tab. 18).

V obou skupinách došlo k významné změně (zlepšení) celkového kognitivního výkonu mezi vizitou 1 a 3 (Tab. 19).

Kontrolní skupina se významně zlepšila v položce Celkový skóre reprodukce testu Logická paměť (Tab. 21).

Další relativně nejvýraznější změny byly zaznamenány v ostatních položkách testu Logická paměť a v případě kontrolní skupiny také v Testu dráhy-část A, v počtu tahů při řešení Hanojské věže a v testu Verbální párové asociace (Tab. 20 - 23). Žádná z těchto změn však při zohlednění Bonferroniho korekce nedosáhla statistické významnosti.

Tabulka 16: Vliv faktorů
(Vizita, Skupina) v celém souboru

Faktory	df/residuum	F	p
Vizita	2/3701	1.882	0.15
Skupina	1/3701	10.82	0.001

Legenda: ANOVA, df/residuum – stupně volnosti,
df/residuum – stupně volnosti, F – kvantil Fisherova-Snedecorova rozdělení,

Tabulka 17:

Srovnání výsledků v kognitivních testech
v aktivní a kontrolní skupině při jednotlivých vizitách

x	Faktor	df/residuum	F	p
Vizita 1	Skupina	1/967	5.154	0.02
Vizita 2	Skupina	1/970	2.916	0.09
Vizita 3	Skupina	1/975	4.372	0.037

Legenda: One-way ANOVA. x- závislá proměnná. Zahrnuje průměry kognitivních testů
v uvedené vizitě. df/residuum – stupně volnosti. F-kvantil Fisherova-Snedecorova rozdělení.
Bonferroniho korekce ($\alpha' = \alpha/3 = 0.05/3 = 0.017$)

Tabulka 18:
Rozdíly mezi vizitami uvnitř skupin

x	Faktor	df/residuum	F	p
Aktivní skupina	Vizita	2/1905	4.02	0.018
Kontrolní skupina	Vizita	2/1730	4.09	0.017

Legenda: One-way ANOVA, Bonferroniho korekce ($\alpha=0.025$),
x – závislá proměnná, zahrnuje průměrné hodnoty v kognitivních testech pro uvedenou skupinu. df/residuum – stupně volnosti.
F – kvantil Fisherova-Snedecorova rozdělení.

Tabulka 19:
Rozdíly mezi vizitami uvnitř skupin

Aktivní skupina		
Srovnání úrovně faktorů	$F_{\text{Scheffé}}$	p
Vizita 1 – Vizita 2	3.64	>0.05
Vizita 1 – Vizita 3	3.79	<0.05
Vizita 2 – Vizita 3	0.15	>0.05
Kontrolní skupina		
Vizita 1 – Vizita 2	1.47	>0.05
Vizita 1 – Vizita 3	2.66	<0.05
Vizita 2 – Vizita 3	1.20	>0.05

Legenda: Scheffého metoda.

Tabulka 20:

Změny v kognitivních testech, Aktivní skupina, hlavní skóry

Hlavní skóry	Průměr / SD		df n1/n2	F	p
	Vizita 1	Vizita 3			
LP celk.	21.6 / 8.1	29.2 / 10.7	2/57	3.057	0.055
VPA 2	9.9 / 8.6	15.1 / 10.3	2/57	1.376	0.26
VPA 3	1.8 / 1.8	1.6 / 1.6	2/57	0.733	0.49
CFT celk	42.6 / 11.1	48.4 / 17.8	2/57	0.714	0.49
RO-čas K	190.2 / 92	140.3 / 69.1	2/57	2.304	0.11
RO-skór R	18.3 / 8.3	23.3 / 9.7	2/56	1.52	0.23
TMT-A	57.3 / 26.6	44.7 / 20.1	2/57	1.374	0.26
Stroop SB-B	66.1 / 35.3	49.3 / 33.1	2/56	1.209	0.31
ČČ-M	39.9 / 11.9	33.8 / 12.8	2/57	1.049	0.36
ČČ-trend	1.14 / 0.2	1.19 / 0.2	2/57	0.474	0.62
TOH-1	87.8 / 75	73.6 / 68.8	2/51	0.43	0.65
TOH-2	19.7 / 2.8	22.1 / 9.8	2/51	1.368	0.26
% pers. Err.	14.6 / 14.2	14 / 14.1	2/57	0.095	0.91

Legenda: One-way-ANOVA. Bonferroniho korekce $\alpha' = \alpha/n = 0,05/13 = 0,0038$

Tabulka 21:

Změny v kognitivních testech, Kontrolní skupina, hlavní skóry

Hlavní skóry	Průměr / SD		df n1/n2	F	p
	Vizita 1	Vizita 3			
LP celk.	23.7 / 7	31.9 / 7.6	2/51	6.356	0.0034
VPA 2	8.9 / 7.3	15.4 / 9.4	2/51	2.724	0.075
VPA 3	2.3 / 2.5	1.4 / 1.5	2/51	0.853	0.43
CFT celk	50.8 / 10.8	57.1 / 13.8	2/51	1.074	0.35
RO-čas K	155.1 / 44.3	128.3 / 47.2	2/51	1.653	0.20
RO-skór R	18.8 / 8.6	24.1 / 8.0	2/51	1.804	0.18
TMT-A	40.4 / 11	30.9 / 8.4	2/51	4.018	0.024
Stroop SB-B	44.7 / 14.4	37.9 / 13.8	2/51	0.76	0.47
ČČ-M	34.6 / 8.1	28.9 / 8.0	2/51	1.867	0.17
ČČ-trend	1.24 / 0.2	1.28 / 0.2	2/51	0.204	0.82
TOH-1	57 / 33.3	39.4 / 20.9	2/51	1.935	0.16
TOH-2	20.6 / 4.9	17.1 / 2.9	2/51	3.682	0.032
% pers. Err.	16.1 / 8.5	11.6 / 8.4	2/51	1.968	0.15

Legenda: One-way-ANOVA. Bonferroniho korekce $\alpha' = \alpha/n = \alpha/13 = 0,05/13 = 0.0038$

Tabulka 22: Změny v kognitivních testech, Aktivní skupina, ostatní skóry

Ostatní skóry	Průměr / SD		df.n1/n2	F	p
	Vizita 1	Vizita 3			
LP 1	11.9 / 4.2	15.1 / 4.9	2/57	2.558	0.09
LP 2	9.7 / 4.2	14.2 / 6.1	2/57	3.379	0.04
VPA 1	1.4 / 1.4	2.9 / 2.4	2/57	2.676	0.08
CFT 1	17.5 / 5.4	20.1 / 7.4	2/57	0.787	0.46
CFT 2	11.6 / 3.4	12.6 / 5.4	2/57	0.294	0.75
CFT 3	13.6 / 4.9	15.7 / 7.3	2/57	0.593	0.56
RO-čas R	126.2 / 59.1	112.9 / 40.2	2/57	0.495	0.61
RO-skór K	33.8 / 3.3	34.5 / 2.9	2/56	0.247	0.78
Stroop S	61.2 / 17	59.3 / 14.7	2/57	0.215	0.81
Stroop B	89.8 / 36.7	90.8 / 36.5	2/57	0.0095	0.99
Stroop SB	154.9 / 65.8	140.2 / 62.5	2/56	0.266	0.78
ČČ M1	41.2 / 10.9	36 / 11.7	2/57	0.818	0.45
ČČ M2	38.6 / 13.7	31.6 / 14.3	2/57	1.281	0.29
TOH 3	1.7 / 3.5	0.9 / 2.2	2/51	0.626	0.54
%Err	28.1 / 16.6	26.9 / 20.2	2/57	0.059	0.94
%Pers. resp.	16.8 / 18.2	16.4 / 17.8	2/57	0.069	0.93
%Nonper. err.	13.5 / 8	12.9 / 10.6	2/57	0.018	0.98
%Concept. lev.	62.2 / 25.7	64.7 / 29.1	2/51	0.052	0.95
Cat. complet.	4.9 / 2.7	4.9 / 2.6	2/57	0.081	0.92
Trials to 1 st	25.1 / 28.9	27.2 / 30.9	2/51	0.105	0.90
Total correct.	74.4 / 16.2	70.8 / 17.7	2/57	0.273	0.76

Legenda: One-way-ANOVA. Bonferroniho korekce $\alpha' = \alpha/n = 0,05/21 = 0,0024$

Tabulka 23: Změny v kognitivních testech, Kontrolní skupina, ostatní skóry

Ostatní skóry	Průměr / SD		df.n1/n2	F	p
	Vizita 1	Vizita 3			
LP 1	11.9 / 3.3	15.9 / 3.9	2/51	6.147	0.004
LP 2	11.7 / 4.6	16.1 / 4.1	2/51	4.975	0.01
VPA 1	1.2 / 1.2	3.1 / 2.5	2/51	4.181	0.02
CFT 1	20.6 / 4.6	23.9 / 7.2	2/51	1.285	0.29
CFT 2	13.2 / 4.1	15.4 / 3.6	2/51	1.839	0.17
CFT 3	17 / 5.2	17.7 / 6.1	2/51	0.152	0.86
RO-čas R	103.9 / 37.4	99.8 / 36.8	2/51	0.203	0.82
RO-skór K	32.7 / 5.2	33.3 / 3.8	2/51	0.097	0.91
Stroop S	55.1 / 8.2	52.3 / 8.0	2/51	0.574	0.57
Stroop B	70.4 / 10.5	67.6 / 10.1	2/51	0.369	0.69
Stroop SB	112.9 / 23.5	105.4 / 19.8	2/51	0.606	0.55
ČČ M1	37.8 / 8.1	32 / 8.3	2/51	2.218	0.12
ČČ M2	31.4 / 8.6	25.8 / 8.1	2/51	1.478	0.24
TOH 3	0.4 / 0.1	0.5 / 1.4	2/51	0.426	0.66
%Err	30.5 / 14.7	20.8 / 14.3	2/48	1.892	0.16
%Pers. resp.	17.6 / 10.7	12.7 / 10	2/51	1.687	0.20
%Nonper. err.	14.9 / 7.2	9.6 / 6.2	2/48	2.372	0.10
%Concept. lev.	60.8 / 21.8	74.2 / 19.8	2/48	1.715	0.19
Cat. complet.	4.5 / 2.0	4.9 / 2.2	2/51	0.382	0.69
Trials to 1 st	29.2 / 32	25.9 / 37.7	2/48	0.175	0.84
Total correct.	70 / 9.5	68.2 / 8.0	2/51	0.48	0.62

Legenda: One-way-ANOVA. Bonferroniho korekce $\alpha' = \alpha/n = \alpha/21 = 0,05/21 = 0,0,0024$

10.7. Korelační a regresní analýza aktivní větve

Věk, délka onemocnění a počet hospitalizací významně korelovaly s pořadím výkonu ve skupině.

Čím vyšší byl věk, délka onemocnění a počet hospitalizací, tím horší bylo pořadí výkonu v rámci skupiny.

V 1. vizitě se významně projevovала záporná korelace mezi dávkou risperidonu a pořadím výkonu (vyšší dávka risperidonu byla asociována s lepším umístěním v rámci skupiny, Tab. 24).

Při 3. vizitě byla zjištěna významná záporná korelace mezi délkou vzdělání a pořadím výkonu (delší vzdělání bylo asociováno s lepším konečným umístěním v rámci skupiny).

Obdobný trend v případě počtu vykouřených cigaret nedosáhl statistické významnosti (Tab.24).

Výchozí pořadí výkonu v rámci skupiny významně korelovalo s celkovým skóre škály PANSS. Pacienti s vyšším skóre PANSS měli relativně horší kognitivní výkon. Tento korelační vztah byl nejsilněji vyjádřen v subškále negativních příznaků PANSS kde zůstal významný i na konci sledování.

Pacienti hodnocení jako závažněji nemocní (Celkový klinický dojem, položka CGI-1 – závažnost onemocnění), měli na konci sledování relativně horší výkon v kognitivních testech (Tab.25).

Nebyly zjištěny významné korelační vazby mezi demografickými charakteristikami a změnou pořadí od 1. do závěrečné kontroly (Tab. 26).

Nebyly zjištěny významné korelační vazby mezi výchozími hodnotami klinických škál a změnou pořadí od 1. do závěrečné kontroly (Tab.27).

Podskupina 4 pacientů, jejichž kognitivní výkon se od 1. do závěrečné kontroly relativně nejvíce zlepšil (vyjádřeno změnou pořadí v rámci skupiny) měla proti zbytku aktivní větve delší vzdělání, nižší výchozí globální hodnocení akatizie a nižší skóre negativních příznaků. V ostatních vstupních demografických a klinických charakteristikách se nelišila (Tab.28-29).

Tabulka 24: Korelace pořadí kognitivního výkonu
a demografických charakteristik, aktivní větev

	pořadí výkonu, Vizita 1		pořadí výkonu, Vizita 3	
	r	p	r	p
Věk	0.5	0.01	0.41	0.04
Počet hospitalizací	0.6	0.002	0.44	0.025
Délka nemoci	0.6	0.002	0.63	0.001
Vzdělání	-0.36	0.06	-0.49	0.01
Dávka risperidonu	-0.4	0.04	-0.19	0.21
Počet cigaret/D	-0.31	0.1	-0.34	0.07

Legenda: vícenásobná lineární regrese, t-test.

Tabula 25: Korelace pořadí kognitivního výkonu
a klinických škál, aktivní větev

	Pořadí výkonu, Vizita 1		Pořadí výkonu, Vizita 3	
	r	p	r	p
SA	0.04	0.43	-0.05	0.41
BAS	-0.32	0.09	-0.24	0.15
P	0.05	0.5	0.31	0.09
N	0.5	0.01	0.38	0.05
G	0.17	0.24	0.01	0.34
PANSS	0.38	0.05	0.3	0.1
CGI 1	0.36	0.06	0.44	0.03
CGI 2	0.18	0.27	0.28	0.12

Legenda: vícenásobná lineární regrese, t-test.

Tabulka 26: Korelace změny pořadí od 1. do 3. kontroly s demografickými charakteristikami

Demografické parametry	Změna pořadí V1-V3	
	r	p
Věk	0.15	0.27
Počet hospitalizací	0.27	0.13
Délka nemoci	-0.06	0.4
Vzdělání	0.22	0.18
Dávka risperidonu	-0.34	0.07
Počet cigaret/D	0.05	0.41

Legenda: vícenásobná lineární regrese, t-test.

Tabulka 27: Korelace změny pořadí od 1. do 3. kontroly s výchozími hodnotami na klinických škálách, aktivní větev.

Klinické škály	Změna pořadí V1-V3	
	r	p
SA	0.04	0.43
BAS	-0.39	0.07
P	0.05	0.41
N	-0.06	0.4
G	-0.09	0.35
PANSS	-0.08	0.37
CGI 1	0.34	0.07
CGI 2	0.1	0.36

Legenda: vícenásobná lineární regrese, t-test.

Tabulka 28: Srovnání demografických charakteristik
4 nejvíce zlepšených pacientů se zbytkem aktivní skupiny

	4 nejvíce zlepšení		Ostatní		p
	průměr	SD	průměr	SD	
Věk	34.5	8.4	31.6	11.4	0.3
Délka onemocnění	6.8	5.6	9.7	10.4	0.23
Počet hospitalizací	5	3.7	2.8	2.5	0.17
Vzdělání	12.5	0.6	10.9	1.7	0.003
Dávka risperidonu	3.5	0.6	3.8	0.8	0.2
Počet cigaret	10.5	8.2	5.9	6.9	0.18

Legenda: T-test

Tabulka 29: Srovnání výchozích hodnot klinických škál
4 nejvíce zlepšených pacientů se zbytkem aktivní skupiny

	4 nejvíce zlepšení		Ostatní		p
	průměr	SD	průměr	SD	
SA	2	1.8	3	3.1	0.22
BAS	0	0	0.4	0.7	0.015
P	9.5	1.3	9	1.7	0.27
N	9.8	2.5	13.3	6.2	0.049
G	21	4.1	24	5.5	0.13
PANSS	39.8	7.9	46.3	10.6	0.11
CGI 1	2.8	1.3	2.8	0.7	0.5

Legenda: T-test

11. Diskuse

Neurokognitivní deficit schizofrenie negativně dopadá na schopnosti pacientů úspěšně se vypořádávat s každodenními požadavky všedního života. Představuje relativně samostatnou oblast psychopatologie schizofrenního onemocnění. Přetrvává i po odeznění aktivní fáze nemoci. Ať už se projevuje v poruchách pozornosti, učení nebo v poruchách exekutivních funkcí, zůstává jedním z důležitých faktorů omezujících úroveň psychosociálního fungování pacientů.

I jednoduché všední aktivity spojené s vedením domácnosti nebo s péčí o vlastní osobu, ale také schopnost správně dodržet doporučení léčby (disease self-management) [144], vyžadují správné naplánování, hierarchizaci, algoritmizaci, sebemonitorování, cílově orientované chování a jeho regulaci v závislosti na změnách kontextuálních informací. Jsou praktickým výstupem exekutivních procesů. Proto nepřekvapuje, že hloubka neurokognitivního deficitu je lepším prediktorem profesní a sociální dysfunkce než samotná závažnost symptomů [79]. Predikuje také celkovou úspěšnost léčby, měřenou škálami všeobecného fungování (Global Assessment Scale) a kvality života (Quality-of-Life Scale) [100].

Léčba konvenčními neuroleptiky, historicky úspěšná spíše v kontrole pozitivních schizofrenních příznaků, tyto skutečnosti nerefletovala. V posledních dekadách jsme svědky usilovného výzkumu směřujícího k vývoji nových komplexních terapií, jejichž ambicí je zlepšit psychický stav nemocných nejen redukcí pozitivních a negativních příznaků, ale docílit také zlepšení kvality života a zlepšení úrovně fungování v každodenním životě. V této fázi se nutně dostáváme také k neurokognitivnímu deficitu, jako samostatnému cíli léčebné intervence.

Usilovat o zlepšení neurokognitivního deficitu můžeme několika způsoby. V oblasti farmakoterapie je to jednak volba šetrné léčby (dávka, druh antipsychotika), která neprohlubuje deficit, případně volba atypického antipsychotika, které má (zvláště ve srovnání s klasickými antipsychotiky) pozitivní vliv na některé aspekty kognitivních funkcí. Jinou možností je samostatná přídatná léčba (add-on therapy) zaměřená primárně k ovlivnění kognitivního deficitu.

Inhibitory acetylcholinesterázy prokazatelně zlepšují, resp. zpomalují úpadek kognitivních funkcí u pacientů s Demencí Alzheimerova typu [83]. Nověji se ukazuje opodstatněnost jejich použití i v léčbě Alzheimerovy demence s přidruženou Cerebrovaskulární nemocí [37] a v léčbě Vaskulární demence [38].

Je na místě klást si otázku, proč by tyto léky měly být efektivní u schizofrenie. Vždyť povaha neurokognitivního deficitu schizofrenie se klinicky a zřejmě i neurofyziologicky liší od syndromu demence u Alzheimerovy choroby. Přes některé dílčí nálezy, například nález negativní korelace kognitivního deficitu u schizofrenních seniorů ante mortem s aktivitou acetylcholinesterázy post mortem [129], skutečně nelze považovat za prokázané, že by aktivita acetylcholinesterázy u schizofrenie obecně byla změněná. Na druhé straně dysfunkce v jiných složkách cholinergního neuropřenosu schizofrenních nemocných je jasně doložena řadou nálezů. V této souvislosti zmiňují pokles denzity muskarinových M1 receptorů v bazálních gangliích a v dorzolaterálním prefrontálním kortexu (DLPFC) post mortem [27, 28], redukci denzity M1/M4 receptorů v bazálních gangliích DLPFC a v hippokampální formaci in vivo [21, 22, 23], redukci denzity muskarinových receptorů v kůře, thalamu a bazálních gangliích in vivo [137]. Další patologické nálezy se týkají post mortem nálezů snížené denzity nikotinových receptorů v hippokampu [42], ale také v kůře, a nucleus Caudatus [12]. Novější výzkumy identifikovaly dysfunkci exprese genu pro alfa 7 podjednotku nikotinového receptoru [48]. Dysfunkce tohoto genu, který se nachází na krátkém raménku 15. chromozomu v lokusu 14 [44], je asociována s hlubším kognitivním deficitem, poruchou evokovaných sluchových potenciálů (únik z inhibice vlny P 50 po párové stimulaci), a katatonní formou onemocnění. Perl a kol. našli v lymfocytech periferní krve schizofrenních nemocných sníženou hladinu mRNA pro alfa 7 podjednotku nikotinového receptoru. Snížení nebylo závislé na podávání neuroleptik a kuřáctví. Bylo tak robustní, že ho autoři považují za spolehlivý periferní biologický marker onemocnění [125]. V neposlední řadě byla nalezena snížená aktivita enzymu cholinacetyltransferázy a redukce počtu cholinergních interneuronů ve ventrálním striátu [71, 72].

Jiným argumentem proč očekávat pozitivní vliv inhibitorů acetylcholinesterázy na kognitivní deficit schizofrenie je zjištění, že zvýšení dostupnosti acetylcholinu může zlepšit paměť do značné míry nezávisle na charakteru původního postižení. V pokusech, které uspořádal Winkler a kol., stačilo pokusným zvířatům s destruovaným Nucleus Basalis Meynerti implanovat do neokortexu cholinergní fibroblasty. Zákrok nenavodil obnovení neuronální struktury v místě původní léze. Přesto tato nesespecifická podpora cholinergní aktivity vedla k zlepšení výkonu v testech prostorové paměti [177].

Pozitivní účinek inhibitorů acetylcholinesterázy (konkrétně donepezilu) na učení byl zaznamenán též u nedementních seniorů, v dvojité slepé studii testující schopnost bývalých letců, zapamatovat si nově naučené dovednosti na letovém simulátoru [179].

Třetím klíčem rozšiřujícím uvažovaný potenciál ACE inhibitorů jsou transsynaptické regulace. Prostřednictvím muskarinových receptorů se může uplatnit modulační účinek acetylcholinu na glutamátový a dopaminergní neuropřenos, který je u schizofrenie dysfunkční [17]. Agonizace M4 receptorů v mesokortikolibické oblasti snižuje firing dopaminergních neuronů (Antipsychotic like effect). Agonizace M1 receptorů v kůře vede podobně jako v případě některých nových antipsychotik, k zvýšení extracelulární koncentrace dopaminu a k redukci hypofrontality (Novell-antipsychotic like effect). Tyto jevy, popsané u agonistů muskarinových receptorů arecolinu [155] a xanomelinu [108] by se teoreticky mohly uplatnit také v případě jiných způsobů podpory cholinergní mediace, například právě pomocí inhibitorů acetylcholinesterázy.

V kontextu hypotézy o desenzitizaci nikotinových receptorů chronickým užíváním nikotinu kuřáky se zmiňuje potenciální výhoda galantaminu. Duální mechanismus působení galantaminu, který kromě blokády acetylcholinesterázy spočívá v agonistické alosterické modulaci nikotinových receptorů by mohl tuto látku teoreticky favorizovat v podmínkách desenzitizace nikotinových receptorů.

11.1. K vyhodnocení dvojité slepé studie.

Aktivní a kontrolní skupina se nelišily věkem, vzděláním, délkou nemoci, počtem hospitalizací, dávkou risperidonu ani kuřáctvím. Nebyly vyvážené zastoupením pohlaví. V celém souboru bylo 37 % žen, které byly nerovnoměrně rozptýleny mezi aktivní skupinu (45% žen) a kontrolní skupinu (28% žen). Vzhledem k tomu, že v literatuře nenacházím informace o rozdílnostech v kognitivním deficitu a v terapeutické odpovědi na donepezil u jednotlivých pohlaví, nedomnívám se, že by tato skutečnost významně ovlivňovala výsledky.

Z pohledu na grafy 1 a 2, které zobrazují výchozí kognitivní deficit souboru v porovnání s populační normou, je vidět, že relativně nejhlubší výchozí deficit byl zaznamenán v testu Číselný čtverec. Pohyboval se kolem jedné směrodatné odchylky pod výkonem zdravých osob. V kontextu literárních informací lze tedy kognitivní deficit zkoumaného souboru považovat za poměrně mírný. Tato okolnost mohla snížit pravděpodobnost zachycení statisticky významných změn. Nelze vyloučit, že při jiné struktuře výběru s vyšším zastoupením hluboce deficitních pacientů bychom došli k významnějším nálezům i když tuto hypotézu nepodporuje výsledek studie Freidmana a kol., kteří zařazovali nemocné s těžším kognitivním deficitem.

Úhrnná data výsledků v kognitivních testech všech kontrol zhodnocená vícenásobnou analýzou rozptylu (ANOVA) ukazují odlišnost výsledků podle příslušnosti k jedné ze dvou srovnávaných skupin ($p=0.001$). Při srovnání jednotlivých vizit se tento globální rozdíl mezi skupinami stírá, nejvýraznější je vyjádřen v první vizitě ($p=0.02$) a třetí vizitě ($p=0.037$). Po uplatnění Bonferroniho korekce není statisticky významný. Z prostého srovnání výsledků skupin v jednotlivých testech vyplývá, že kontrolní skupina, ačkoli vznikla náhodným výběrem, dosahovala již na počátku sledování v řadě testů poněkud lepších průměrných výsledků (Tab. 15, 20-23). Přesto, že rozdíly nebyly statisticky významné, mohla tato mírná úvodní výhoda kontrolní skupiny nastolit poněkud nevýhodnější výchozí podmínky pro průkaz účinnosti aktivní látky.

Celková změna kognitivního výkonu od první do třetí kontroly je v obou skupinách statisticky významná. Nepodařilo se však prokázat, že by dynamika změn byla v aktivní skupině jiná než v kontrolní skupině. Nedošlo k statisticky významnému odlišení výkonu obou skupin na konci sledování. Statisticky nevýznamná úvodní výhoda kontrolní skupiny zůstala vyjádřena i na konci sledování. Podávání donepezilu aktivní skupině se neprojevovalo setřením, či zmírněním popsané tendence.

Studie tedy neprokázala superioritu donepezilu nad placebem v ovlivnění kognitivního výkonu souboru schizofrenních nemocných. Zlepšení výkonu od první do třetí kontroly je spíše výsledkem náviku opakováním. Může se na něm podílet také faktor rostoucího časového odstupu od relapsu psychózy.

11.2. K subanalýze aktivní větve

Analýzou výsledků v aktivní větvi bylo zjištěno, že počáteční relativní kognitivní výkon, vyjádřený průměrem pořadí v jednotlivých kognitivních testech, významně koreloval s věkem, počtem hospitalizací, délkou nemoci, dávkou risperidonu, intenzitou negativních příznaků a celkovým skóre PANSS. V úvodu sledování lépe skórovali pacienti mladí, krátce nemocní, s menším počtem hospitalizací, s nižším skóre negativních příznaků a nižším celkovým skóre PANSS.

Obdobný korelační vztah věku, počtu hospitalizací, délky nemoci a negativních příznaků byl zaznamenán i na konci sledování. Zde se projevila také významná korelace délky vzdělání a konečného pořadí výkonu. Pacienti s delším vzděláním měli na konci sledování častěji lepší kognitivní výkon, než pacienti s kratší délkou vzdělání. Na začátku sledování

byl vliv délky vzdělání na kognitivní výkon taktéž naznačen, ovšem korelační vztah nedosáhl statistické významnosti.

Fakt, že na počátku i na konci studie měli lepší kognitivní výkon pacienti mladí, krátce nemocní, s menším počtem hospitalizací (a na konci s delší délkou vzdělání) zřejmě odráží menší stupeň kognitivního postižení, respektive vyšší potenciál pro učení u těchto pacientů.

Na začátku i na konci sledování byl zaznamenán relativně horší kognitivní výkon u pacientů se silněji vyjádřenými negativními příznaky. Také 4 pacienti aktivní větve, jejichž relativní kognitivní výkon se do závěrečné kontroly zlepšil relativně nejvýrazněji, měli na počátku sledování nižší skóre negativních příznaků než zbytek aktivní větve. Tato zjištění jsou ve vzájemném souladu a korespondují s bohatými literárními údaji o souvislosti negativních příznaků a kognitivního deficitu schizofrenie, jak je v přehledu shrnuje Buchanan a kol. [15].

Po celou dobu sledování pokračovala udržovací léčba fixní dávkou risperidonu (průměrně 3.8mg denně). Pacienti s vyšší dávkou risperidonu se v hodnocení pořadí výkonu při první kontrole častěji umísťovali lépe než pacienti s nižší dávkou risperidonu. Toto zjištění autor považuje za povzbuzující vedlejší nález, který rozšiřuje množství literárních informací o příznivém nebo přinejmenším „šetřícím“ účinku nízkých dávek risperidonu na kognitivní funkce, jak již před lety v české literatuře shrnul Tůma [162]. Je potřeba si uvědomit, že proti původně doporučovaným dávkám risperidonu se pohybujeme v oblasti relativně nízkého dávkování, čímž do značné míry eliminujeme sekundární deficit působený extrapyramidovým nežádoucími účinky vyšších dávek.

Korelační vztah položky Závažnost onemocnění ze škály Celkový klinický dojem a pořadí kognitivního výkonu se na počátku sledování blížil statistické významnosti. Na konci sledování byl tento vztah významný. Pacienti hodnocení na konci studie jako závažněji nemocní, častěji skórovali v kognitivních testech hůře. Pokud hodnocení Závažnosti onemocnění vzniká na základně klinického dojmu individuálním posouzením různých příznakových okruhů nemoci, tak pozitivní korelační vztah kognitivního deficitu a závažnosti onemocnění lze považovat za očekávaný. Zjištění, že poměrně široce definovaná intuitivní posuzovací škála koreluje s výsledky v psychometrických testech, je sice potěšující, ale nelze ho přecenovat. Vztah celkového klinického dojmu ke kognitivnímu deficitu se může uplatňovat prostřednictvím jiných interkorelujících proměnných. Zejména prostřednictvím negativních příznaků, které „jsou vidět“, a pravděpodobně vstupují do utváření dojmu o závažnosti onemocnění dříve než projevy kognitivního deficitu.

V další fázi analýzy nás zajímalo, zda se někteří pacienti v aktivní skupině zlepšili více než ostatní a zda se vyznačují některými společnými demografickými či psychopatologickými charakteristikami. Případně zda by podle těchto společných charakteristik bylo možno predikovat výraznější terapeutickou odpověď na donepezil.

Korelace změny pořadí kognitivní výkonnosti od počátku do konce sledování s demografickými parametry a klinickými škálami nebyly významné. Nebylo zjištěno, že by se pacienti s určitými výchozími charakteristikami zlepšovali progresivněji než zbytek souboru. Čtyři pacienti, kteří se v pořadí kognitivního výkonu zlepšili relativně nejvíce, se od zbytku aktivní větve lišili delším vzděláním, měli nižší výchozí skóre na škále akatizie a nižší výchozí skóre negativních příznaků. Nález spíše naznačuje lepší výchozí potenciál těchto pacientů pro učení. Nelze soudit, že by výraznější zlepšení těchto pacientů bylo způsobeno podáváním donepezilu.

11.3. Friedmanova Studie, problém kalkulace velikosti souboru

Povzbudivá kazuistická pozorování účinnosti donepezilu nebo dalších inhibitorů acetylcholinesterázy v ovlivnění kognitivního deficitu schizofrenie se v dvojité slepých studiích bohužel většinou nepotvrzují (viz strany 35-38).

Námi provedená studie je nejlépe srovnatelná se studií publikovanou Friedmanem a kol. [46], která měla obdobný design i rozsah. Po naší práci je největším publikovaným souborem na dané téma. Friedman a kol. podávali 36 klinicky stabilizovaným schizofrenním pacientům na udržovací léčbě risperidonem za dvojité slepých podmínek donepezil nebo placebo. Doba sledování byla o 4 týdny kratší (12 týdnů) a nemocní byli randomizováni do 3 větví (5mg donepezilu, 10mg donepezilu, placebo). Během 12 týdnů 5mg ani 10 mg donepezilu ve srovnání s placebem nezlepšilo výsledky v kognitivních parametrech. Většina souboru byli kuřáci. Autor spekuluje, že právě chronické užívání nikotinu mohlo navodit desenzitizaci nikotinových receptorů a tudíž nižší senzitivitu k agonistickému účinku donepezilu.

Všechny dosud publikované studie vlivu inhibitorů acetylcholinesterázy na kognitivní deficit schizofrenie pracují nejvýše s desítkami pacientů. Ukazuje se, že pokud existuje pozitivní efekt inhibitorů acetylcholinesterázy na kognitivní deficit, je příliš diskrétní na to aby mohl být prokázán na tak malých číslech. Rozsáhlejší studie doplněné o analýzu síly dosud chybí. Kromě požadavku na optimální uspořádání příštích studií tedy vyvstává požadavek na jejich extenzivnější rozsah. Na druhé straně je potřeba si uvědomit, že rozšiřování souboru ztrácí smysl v okamžiku, kdy prokázaná změna je příliš diskrétní

na to aby měla klinický význam. Bude tedy potřeba nejprve definovat míru požadovaného zlepšení, které považujeme za klinicky významné (t.j. mající dopad na funkční výsledek léčby) a poté provést kalkulaci požadované velikosti souboru. Řešení těchto a souvisejících metodologických dilemat nastiňuje Buchanan a kol. [15].

11.4. Optimalizace psychometrické baterie, iniciativa MATRICS

Téma disertační práce bylo zvoleno roku 1999. V té době bylo koncipováno uspořádání studie a v následujícím roce byla navržena psychometrická baterie k snímání kognitivního deficitu. Prioritou při jejím sestavování byla praktická proveditelnost, časová nenáročnost, pokrytí hlavních domén neurokognitivního deficitu, dostupnost české verze a lokálních populačních norem. Nutno podotknout, že v té době u nás ani ve světě neexistoval konsenzus jak kognitivní deficit schizofrenie testovat, resp. jednotlivé výzkumné týmy používaly řadu plausibilních avšak vzájemně se lišících baterií.

Od roku 2003 probíhá ve Spojených státech amerických pozoruhodný projekt označovaný zkratkou MATRICS (Measurement AND Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia). Projekt byl iniciován Národním institutem duševního zdraví (National Institute of Mental Health, NIMH). Sdružuje několik desítek špičkových akademických pracovníků zaměřených na výzkum schizofrenie, ale také vědce z oblasti průmyslu, vládní experty a profesionály ze státního úřadu Food and Drug Administration (Americký úřad pro kontrolu léků a potravin, dále jen FDA), který zachvaluje nové léky a jejich indikace. Hlavním cílem projektu je sjednotit výzkum léčby kognitivního deficitu schizofrenie a akcelarovat převod výsledků výzkumu do klinické praxe. Kromě snahy zavést pravidla samostatné registrace nových léků v indikaci léčby kognitivního deficitu, společného hledání vhodných kandidátních látek, diskuse nad optimálním uspořádáním klinických studií, zahrnuje i snahu o sestavení konsensuální psychometrické baterie. Děje se tak pomocí opakovaného anketování odborníků delfskou metodou. Šest dosud realizovaných konferencí vedlo k vyjasnění společného názoru na řadu dílčích otázek testování.

Kritická reflexe naší zkušenosti získané při provádění a následném vyhodnocení dvojité slepé studie měla vést také k úvaze o vhodných metodologických změnách a k optimalizaci psychometrické baterie pro budoucí použití. Vzhledem k tomu, že v mezidobí vznikl a dosud pokračuje nejkomplexnější úsilí směřující stejným směrem, nelze tuto úvahu vést odděleně od jeho výstupů.

Optimální psychometrická baterie by podle shody odborníků sdružených v projektu MATRICS měla pokrývat 7 domén kognitivního deficitu. Jsou jimi rychlost zpracování (Speed of processing), pozornost (Attention/Vigilance), pracovní paměť (Working Memory), slovní učení a paměť (Verbal Learning and Memory), vizuální učení a paměť (Visual Learning and Memory), usuzování resp. schopnost řešit problémy (Reasoning and Problem Solving), a sociální kognice (Social Cognition) [115]. Baterie by měla splňovat požadavky na praktickou proveditelnost, možnost rychlého zaškolení, měla by být časově nenáročná a dobře tolerovaná pacienty. Základními kritérii jsou vysoká test – retest reliabilita, možnost opakovaného použití u téhož pacienta a prokázaný vztah k funkčnímu výsledku léčby. Rušivý vliv nácviku opakováním má být eliminován využitím paralelních verzí testu, pokud existují.

Tabulka 32 podává přehled kandidátních testů v navržené Beta verzi baterie. Úsilí o evaluaci a o konečný výběr testů bude ukončeno vyhodnocením dat 300 pacientů multicentrické pilotní studie PASS (Psychometrics And Standardization Study), která právě vrcholí na pěti akademických pracovištích v USA. Definitivní verze psychometrické baterie má být k dispozici koncem roku 2005. Vznikne tím jednotný, dosud nejsložitější nástroj k testování neurokognitivního deficitu schizofrenie. Nástroj doporučený k použití ve všech klinických studiích na dané téma. Teprve látka jejíž účinnost bude prokázána s použitím konsensuální psychometrické baterie bude mít, při dodržení dalších metodologických požadavků, šanci na uznání nové léčebné indikace úřadem FDA.

Tabulka 32:
MATRICS, kandidátní testy
pro měření neurokognitivního deficitu schizofrenie, beta verze

Kognitivní doména	Kandidátní test
Rychlost	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Category Fluency</u> 2. <u>Trail Making A</u> 3. Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)-III - Digit Symbol-Coding 4. <u>Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) - Symbol Coding</u>
Pozornost	<ol style="list-style-type: none"> 1. 3-7 Continuous Performance Test (3-7 CPT) 2. <u>Continuous Performance Test – Identical Pairs (CPT-IP)</u>
Pracovní paměť	<ol style="list-style-type: none"> 1. Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) - Digit Sequencing 2. <u>Wechsler Memory Scale (WMS)-III Spatial Span</u> 3. Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)-III Letter-Number Sequencing 4. <u>University of Maryland Letter-Number Span</u> 5. Spatial Delayed Response Task
Slovní učení a paměť	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neuropsychological Assessment Battery (NAB) - Daily Living Memory 2. <u>Hopkins Verbal Learning Test (HVLT) – Revised</u>
Vizuální učení a paměť	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neuropsychological Assessment Battery (NAB) - Shape Learning 2. <u>Brief Visuospatial Memory Test (BVMT) – Revised</u>
Usuzování, řešení problémů	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)-III Block Design 2. Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) - Tower of London 3. <u>Neuropsychological Assessment Battery (NAB) – Mazes</u>
Sociální kognice	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT) – Managing Emotions</u> 2. Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT) – Perceiving Emotions

Zdroj: www.matrics.ucla.edu , podtržené testy budou pravděpodobně zastoupené ve finální verzi baterie.

Tabulka 33 přihlíží ke kontextu uvedených informací a představuje autorův návrh na optimalizaci neurokognitivní baterie, použitelné v českých podmínkách. Navržené testy jsou dostupné v české mutaci a jsou k nim k dispozici populační normy lokalizované pro českou populaci. V případě testu Číselný čtverec se jedná o originální český test navržený Jiráskem [84]. Populační normy pro dospělé zpracoval Marek Preiss a kol. [132].

K navržené baterii bude potřeba doplnit test sociální kognice a test zaměřený na funkční výsledek léčby.

Tabulka 33:
Navrhovaná úprava neurokognitivní baterie,
s přihlédnutím k doporučením iniciativy MATRICS

Kognitivní doména	Navržené testy (lokalizované pro českou populaci)
Rychlost	Test dráhy, část A (Trail Making test, TMT-A) Test kategoriální slovní plynulosti (Category Fluency Test, CFT)
Pozornost	Číselný čtverec Bourdonův škrtačí test
Pracovní paměť	Wechslerova paměťová škála (WMS-III), Digit span Wechslerova paměťová škála (WMS)-III, Visual Span
Slovní učení a paměť	Wechslerova paměťová škála (WMS-III), Verbální párové asociace Wechslerova paměťová škála (WMS-III), Logická paměť
Vizuální učení a paměť	Test komplexní figury (TKF)
Usuzování, řešení problémů	Wechslerova inteligenční škála (WAIS-III), Kostky
Sociální kognice	?

Důležitým přístupem zdůrazněným v doporučeních iniciativy MATRICS je potřeba měřit praktické dopady změn kognitivního výkonu. Tyto „vedlejší primární“ údaje (co-primary measures) informují, zda je zlepšení zaregistrované psychometrickým testováním postřehnutelné i v rozhovoru s nemocným (navrhuje se použití posuzovací škály Clinical global impression of Cognition in Schizophrenia, CGI-CogS a Schizophrenia Cognition Rating

Scale, SCoRS), zda má vliv na celkovou funkční kapacitu pacientů a na jejich fungování ve společnosti (navrhuje se například test sociální kompetence - Maryland Assessment of Social Competence, MASC, a test sociálního a pracovního přizpůsobení - Modified Social Adjustment Scale, SAS – Work Outcome) [61]. Je pravděpodobné, že měření funkčních výsledků léčby bude součástí požadavků pro zaregistrování nové indikace léčby kognitivního deficitu schizofrenie u FDA. Zatímco požadavek na měření funkčního výsledku léčby pomocí metod založených na subjektivních údajích vyplývajících z rozhovoru s pacientem a jeho sociálním okolím je široce konsensuální, tak přehnaný důraz na objektivní měření úrovně sociálního fungování by mohl být i kontraproduktivní, neboť úroveň fungování jedince ve společnosti je závislá na řadě dalších parametrů, které leží mimo pole působnosti klinických studií (nezaměstnanost, úroveň rozvoje psychosociálních služeb, nabídka vzdělání, kvalifikace pacienta a podobně). Shodu odborníků sdružených v projektu MATRICS, dosaženou v diskusi na téma metodologie výzkumu léčby kognitivního deficitu schizofrenie shrnuje Buchanan a kol. [15]. Jedná se v podstatě o detailní návod k navržení výzkumného projektu, s trochou nadsázky lze říct, že zbývá jen zvolit testovanou látku...

12. Závěr

Disertační práce shrnuje současné pojetí neurokognitivního deficitu schizofrenie. V teoretické části rozvádí koncept exekutivních funkcí, paměti a pozornosti se zřetelem k možnostem jejich psychometrického testování. Podává přehled poznatků o cholinergním systému a možnostech farmakologických intervencí do cholinergního neuropřenosu. Shrnuje literární data o dosud provedených studiích testujících prokognitivní působení inhibitorů acetylcholinesterázy u schizofrenie. Všímá si i jiných receptorových mechanismů jejichž ovlivnění by mohlo působit prokognitivně.

Prospektivní, dvojitě slepá, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie se dvěma paralelními větvemi trvala 16 týdnů. V průběhu tohoto období byli pacienti 3x vyšetřeni klinickými škálami a originálně sestavenou psychometrickou baterií. Do závěrečného vyhodnocení vstupovala data 38 nemocných schizofrenií, z toho 20 pacientů bylo zahrnuto v aktivní větvi. Obě skupiny byly srovnatelné věkem, délkou trvání nemoci, počtem hospitalizací, vzděláním, dávkou risperidonu a údaji o kuřáctví. Nelišily se ve škálách BAS, SA, CGI, PANSS.

Aktivní skupina se významně zlepšila na škále pozitivních příznaků, všeobecné psychopatologie a v celkovém skóre PANSS. Kontrolní skupina se významně zlepšila na škále negativních příznaků PANSS. Obě skupiny se významně zlepšily v Simpson Angusově škále extrapyramidových nežádoucích účinků. Změny v Barnesově škále polékové akatizie a v Celkovém klinickém dojmu nebyly statisticky významné.

Srovnáním počáteční kognitivní výkonnosti s populačními normami, bylo zjištěno, že kognitivní deficit v našem souboru není velký. Nejvýrazněji byl vyjádřen v testu Číselný čtverec kde se blížil jedné směrodatné odchylce od populačních norem. Přesto, že pacienti byli do skupin přidělováni náhodně, kontrolní skupina vykazovala v kognitivních testech již na počátku poněkud lepší výsledky. Mírná favorizace kontrolní skupiny při první (a při třetí kontrole) nebyla při zohlednění Bonferroniho korekce statisticky významná.

Celkový výkon v kognitivních testech se v obou skupinách od 1. do 3. kontroly významně zlepšil (ANOVA). Kontrolní skupina se významně zlepšila v položce Celkový skór reprodukce testu Logická paměť (ANOVA při jednoduchém třídění). Výraznější změny byly zaznamenány také v ostatních skórech testu Logická paměť, v Číselném čtverci, Verbálních párových asociacích, v Testu dráhy – části A. Zlepšení se týkalo většiny testů. Při vícenásobném párovém testování a po uplatnění Bonferroniho korekce však změny v jednotlivých psychometrických testech nebyly statisticky významné.

V průběhu studie nedošlo k statisticky významnému oddělení kognitivního výkonu aktivní a kontrolní skupiny. Superiorita donepezilu nad placebem v ovlivnění neurokognitivního deficitu schizofrenie nebyla prokázána.

Korelační a regresní analýza ve shodě s očekáváním ukázala, že na počátku i na konci studie měli lepší kognitivní status pacienti mladí, krátce nemocní, s nižším počtem hospitalizací a méně vyjádřenými negativními příznaky.

Všichni pacienti užívali po celou dobu sledování relativně nízké fixní dávky risperidonu. Pacienti s vyšší (stále relativně nízkou) dávkou risperidonu se v hodnocení pořadí výkonu při první kontrole častěji umísťovali lépe než pacienti s nižší dávkou risperidonu. Tento vedlejší nález podporuje literární informace o možném pozitivním vlivu nízkých („subextrapyramidových“) dávek risperidonu na kognitivní výkon schizofrenních nemocných.

Podskupina pacientů, kteří se na donepezilu zlepšili relativně nejvýrazněji, se od zbytku aktivní větve lišila delším vzděláním, nižším výchozím skóre akatizie a nižším skóre negativních příznaků na škále PANSS. Vyšší míra zlepšení u těchto pacientů spíše obrážela jejich lepší výchozí kognitivní stav.

Nebyly nalezeny společné demografické či klinické charakteristiky, které by umožňovaly činit závěry o existenci společných znaků pacientů citlivých k donepezilu.

13. Souhrn

V teoretické části disertační práce autor podává přehled současných názorů na kognitivní deficit schizofrenie, popisuje cholinergní systém lidského mozku a doplňuje přehled literatury na téma farmakologických intervencí do cholinergního neuropřenosu. V závěru teoretické části jsou zmíněny možnosti ovlivnění kognitivního deficitu schizofrenie pomocí modulace jiných receptorových systémů .

V 16ti týdenní dvojité slepé, randomizované, placebem kontrolované studii, se dvěma paralelními větvemi byla získána data 38 nemocných schizofrenií.

Úvodním mapováním kognitivního výkonu byl zjištěn poměrně mělký výchozí deficit a mírná počáteční favorizace kontrolní skupiny.

Nejkonstatnějším nálezem je lepší výchozí i konečný kognitivní status mladých, krátce nemocných pacientů s nižším počtem hospitalizací a nižším výskytem negativních příznaků.

V obou skupinách se projevovало rovnoměrné zlepšování výkonu od 1. do 3. kontroly avšak nedošlo k statisticky významnému oddělení výkonu aktivní a kontrolní skupiny.

Superiorita donepezilu nad placebem v ovlivnění kognitivního deficitu schizofrenie nebyla prokázána.

V aktivní větvi nebyly nalezeny společné znaky podskupiny pacientů odpovídajících na podání donepezilu.

14. Literatura

1. Adcock, R.A., Constable, R.T., Gore, J.C., Goldman-Rakic, P.S.: Funcional neuroanatomy of executive processes involved in dual-task performance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 97, 2000, pp. 3567-3572.
2. Aleman, A., Hijman, R., De Haan, E.H., Kahn, R.S.: Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry*. 156, 1999, pp. 1358-1366.
3. Alkondon, M., Maelicka, A., Albuquerque, E.: Diversity of nicotinic acetylcholine receptors in rat brain: bungarotoxin-sensitive nicotinic receptors in olfactory bulb neurons and presynaptic modulation of glutamate release. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 278, 1996, pp. 1460-1471.
4. Andersson, K., Post, B.: Effects of cigarette smoking on verbal note learning and physiological arousal. *Scand J Psychol.* 15, 1974, pp. 263-267.
5. Andersson, K., Hockey, G.R.J.: Effects of cigarette smoking on incidental memory. *Psychopharmacology* 52, 1977, pp. 223-226.
6. Avoli, M., Reader, T.A., Dykes, R.W.: Neurotransmitters and cortical function. New York, Plenum Press, 1988, pp. 237-260.
7. Bertolino, A., Sciota, D., Brudaglio, F., Altamura, M., Blasi, G., Bellomo, A., Antonucci, N., Callicott, J.H., Goldberg, T.E., Scarabino, T., Weinberger D.R., Nardini, M.: Working memory deficits and levels of N-acetylaspartate in patients with schizophreniform disorder. *Am. J. Psychiatry*. 160(3), 2003, pp. 483-9.
8. Binks, S.W., Gold, J.M.: Differential cognitive deficits in the neuropsychology of schizophrenia. *The Clinical Neuropsychologist*. 12, 1998, pp.8-20.
9. Björklund, A., Dunnett, S.B.: Acetylcholine revisited. *Nature*. 375, 1995, pp. 446.

10. Blass, J.P., Gleason, P., Brush, D.: Thiamine and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 45, 1988, pp. 833-835.
11. Brazo, P., Marie, R.M., Halbecq, I., Benali, K., Segard, L. et al.: Cognitive patterns in subtypes of schizophrenia. *Eur. Psychiatry.* 17(3),2002, pp. 155-62.
12. Breese, C.R., Lee, M.J., Adams, C.E., Sullivan, B., Logel, J., Gillen, K.M., Marks, M.J., Collins, A.C., Leonard, S.: Abnormal regulation of high affinity nicotinic receptors in subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, Oct 23, 2000, p. 351-64.
13. Buchanan, R.W., Holstein, c., Breier, A.: The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biol. Psych.* 36(11), 1994, pp. 717-725.
14. Buchanan, R.W., Summerfelt, A., Tek, C., Gold, J.: An Open-labeled Trial of Adjunctive Donepezil for Cognitive Impairments in Patients with Schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 59 (1), 2003, pp. 29-33.
15. Buchanan, R.W., Davis, M., Goff, D.,Green, M.F., Kefee, R.S., Leon, A.C., Nuechterlein, K.H., Laughren, T., Levin, R., Stover, E., Fenton, W., Marder, S.R.: A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 31 (1), 2005 Jan, pp. 5-19.
16. Bustini, M., Stratta, P., Daneluzzo, E. et al: Tower of Hanoi and WCST performance in schizophrenia: problem-solving capacity and clinical correlates. *J. Psychiatr. Res.* 3, 1999, pp. 285-90.
17. Bymaster, F.P., Felder, C., Ahmed, S., McKinzie, D.: Muscarinic receptors as a target for drugs treating schizophrenia. *Curr Drug Target CNS Neurol Disord.* 1(2), 2002, pp. 163-81.
18. Callicott, J.H., Ramsey, N.F., Tallent, K., Bertolino, A., Knable, M.B., Coppola, R., Goldberg, T., Van Gelderen, P., Mattay, V.S., Frank, J.A., Moonen, C.T., Weinberger, D.R.: Functional magnetic resonance imaging brain mapping in psychiatry: methodological issues

illustrated in a study of working memory in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 18(3), 1998, pp.186-96.

19. Callicott, J.H., Mattay, V.S., Verchinski, B.A., Marenco, S., Egan, M.F., Weinberger, D.R.: Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am. J. Psychiatry*. 160(12), 2003, pp. 2209-15.

20. Censits, D.M., Ragland, J.D., Gur, R.C., Gur, R.E.: Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr. Res.* 24, 1997, pp.289-298.

21. Crook, J.M., Dean, B., Pavey, G., Copolov, D.L.: The binding of [³H]AF-DX 384 is reduced in the caudate-putamen of subjects with schizophrenia. *Live Sci.* 64, 1999, pp. 1761-1771.

22. Crook, J.M., Tomaskovic-Crook, E., Copolov, D.L., Dean, B.: Decreased muscarinic receptor binding in subjects with schizophrenia: A study of the human hippocampal formation. *Biol Psychiatry*. 48, 2000, pp. 381-388.

23. Crook, J.M., Tomaskovic-Crook, E., Copolov, D.L., Dean, B.: Low muscarinic receptor binding in prefrontal cortex from subjects with schizophrenia: a study of Brodmann's areas 8, 9, 10, 46 and the effects of neuroleptic drug treatment. *Am J Psychiatry*. 158, 2001, pp. 918-925.

24. Dagher, A., Owen, A.M., Boecker, H., Brooks, D.J.: Mapping the network for planning: a correlational PET activation study with the Tower of London task. *Brain*, 122 (Pt. 10), 1999, pp. 1973-87.

25. Dalack, G.W., Healy, D.J., Meador-Woodruff, J.H.: Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry*. 155, 1998, pp. 1490-501.

26. Davidson, M., Harvey, P., Welsh, K.A. et al.: Cognitive functioning in late-life schizophrenia: a comparison of elderly schizophrenic patients and patients with Alzheimers' disease. *Am.J.Psych.* 153, 1996, pp. 1274-1279.

27. Dean, B., Crook, J.M., Opešák, K., Hill, C., Keks, N., Copolov, D.L.: The density of muscarinic M1 receptors is decreased in the caudate-putamen of subjects with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 1, 1996, pp. 54-58.
28. Dean, B., McLeod, M., Keriakous, D., McKenzie, J., Scarr, E.: Decreased muscarinic 1 receptors in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 7, 2002, pp. 1083-1091.
29. D'Esposito, M., Detre, J.A., Alsop, D.C., Shin, R.K., Atlas, S., Grossman, M.: The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*, 378, 1995, pp. 279-81.
30. Drachman, D.A.: Memory and cognitive function in man: Does the cholinergic system have a specific role? *Neurology*. 27, 1977, pp. 783-790.
31. Dreyfus, C.F.: Effects of nerve growth factor on cholinergic brain neurons. *Trends Pharmacol. Sci.* 10, 1989, pp. 145-149.
32. Dunne, M.P., MacDonald, D., Hartley, L.R.: The effects of nicotine upon memory and problem solving performance. *Physiol Behav.* 37, 1986, pp. 849-854.
33. Eder, L., Hirt, L., Dunant, Y.: Thiamine and cholinergic transmission at electric organ of torpedo. *J Neurochem.* 35, 1980, pp. 12781-290.
34. Edward, D.L.: Nicotinic systems and cognitive function. *Psychopharmacology*. 108, 1992, pp. 417-431.
35. Ehlert, F.J., Roeske, W.R., Yamamura, H.I.: Molecular biology, pharmacology and Brain Distribution of Subtypes of the Muscarinic Receptor. *Psychopharmacology – The Fourth Generation of Progress*. Published 2000. ACNP website: www.acnp.org.
36. Erickson, S.K., Schwarzkopf, S.B., Palumbo, D., Badgley-Fleeman, J., Smirnow, A.M., Light, G.A.: Efficacy and Tolerability of Low-Dose Donepezil in Schizophrenia. *Clin. Neuropharmacol.* July/August, 28(4), 2005, pp. 179-84.

37. Erkinjuntti, T., Kurz, A., Gauthier, S., Bullock, R., Lilienfeld, S., Samaraju, C.V.: Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet*. Apr 13, 359 (9314), 2002, pp.1283-90.
38. Erkinjuntti, T., Roman, G., Gauthier, S., Feldman, H., Rockwood, K.: Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke*. Apr 35 (4), 2004 , pp. 1010-7.
39. Evins, A.E., Amico, E., Posever, T.A., Toker, R., Goff, D.C.: D-Cycloserine added to risperidone in patients with primary negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 56(1-2), 2002, pp. 19-23.
40. Fey, E.T.: The performance of young schizophrenics and young normals on the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Consulting Psychology*, 15, 1951, pp. 311-319.
41. Flores, C.M., Rogers, S.W., Pabreza, L.A., Wolfe, B.B., Kellar, K.J.: A subtype of nicotinic cholinergic receptor in rat brain is composed of alpha 4 and beta 2 subunits and is up-regulated by chronic nicotine treatment. *Mol Pharmacology*. 41,1992, pp.31-37.
42. Freedman, R., Hall, M., Adler, L.E., Leonard, S.: Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, Jul 38, 1995, pp. 22-33.
43. Freedman, R., Coon, H., Myles-Worsley, M., Orr-Urtreger, A., Olincy, A., et al.: Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 94, 1997, pp. 587-592.
44. Freedman, R., Leonard, S., Gault, J.M., Hopkins, J., Cloninger, C.R., Kaufmann, C.A., et al.: Linkage disequilibrium for schizophrenia at the chromosome 15q 14 locus of the alpha 7 – nicotinic acetylcholine receptor subunit (CHRNA7). *Am J Med Genet*, Jan 105, 2001, pp. 20-2.

45. Freudenreich, O., Herz, L., Deckersbach, T., Evins, A.E., Henderson, D.C., Cather, C., Goff, D.C.: Added donepezil for stable schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology*, Sep 181 (2), 2005, pp. 358-63.
46. Friedman, J.I., Adler, D.N., Howanitz, E., Harvey, P.D., Brenner, G., Temporini, H., White, L., Parrella, M., Davis, K.L.: A double blind placebo controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone for the cognitive impairment of schizophrenia. *Biol. Psych* 2002; 51: 349-57.
47. Gallhofer, B., Bauer, U., Lis, S. et al.: Cognitive dysfunction in schizophrenia: comparison of treatment with atypical antipsychotic agents and conventional neuroleptic drugs. *Eur. Neuropsychopharmacology*. 6, 1996, pp. 13-20.
48. Gault, J., Hopkins, J., Berger, R., Drebing, C., Logel, J....Olincy, A., Freedman, R., Leonard, S. et al.: Comparison of polymorphisms in the alpha 7 nicotinic receptor gene and its partial duplication in schizophrenic and control subjects. *Am. J. Med. Genet.* 123, 2003. pp. 39-49.
49. Goel, V., Grafman, J.: Are the frontal lobes implicated in "planning" functions? Interpreting data from the Tower of Hanoi. *Neuropsychologia*, 33(5), 1995, pp. 623-42.
50. Goff, D.C., Tsai, G., Manoach, D.S., Coyle, J.T.: Dose-finding trial of D-cycloserine added to neuroleptics for negative symptoms in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 152(8), 1995, pp. 1213-5.
51. Goff, D.C., Tsai, G., Manoach, D.S., Flood, J., Darby, D.G., Coyle, J.T.: D-cycloserine added to clozapine for patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 153(12), 1996, pp. 1628-30.
52. Goff, D.C., Henderson, D.C., Evins, A.E., Amico, E.: A placebo-controlled crossover trial of D-cycloserine added to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 45(4), 1999, pp. 512-4.

53. Goff, D.C., Leahy, L., Berman, I., Posever, T., Herz, L., Leon, A.C., Johnson, S.A., Lynch, G.: A placebo-controlled pilot study of the amphetamine CX516 added to clozapine in schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 21(5), 2001, pp. 484-7.
54. Gochman, P.A., Greenstein, D., Sporn, A., Gogtay, N., Nicolson, R., Keller, A., Lenane, M., Brookner, F., Rapoport, J.L.: Childhood onset schizophrenia: familial neurocognitive measures. *Schizophr. Res.*, 71(1), 2004, pp. 43-7.
55. Gold, J.M., Carpenter, C., Randolph, C., Goldberg, T.E., Weinberger, D.R.: Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Arch. Gen. Psych.* 54, 1997, pp. 159-165.
56. Goldberg, T.E., Egan, M.F., Gscheidle, T., Coppola, R., Weickert, T., Kolachana, B.S., Goldman, D., Weinberger, D.R.: Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 60(9), 2003, pp.889-96.
57. Golightly, K.L., Lloyd, J.A., Hobson, J.E., Gallagher, P., Mercer, G., Young, A.H.: Acute tryptophan depletion in schizophrenia. *Psychol Med.* 31(1), 2001, pp. 75-84.
58. Gorry, J.D.: Studies on the comparative anatomy of the ganglion basale of Meynert. *Acta Anat (Basel).* 55, 1963, pp. 51-104.
59. Graaf, K.M., Loonen, A.J.M., Hovens, J.E.: Pilot Study of The Effects of Rivastigmine in Schizophrenia. Poster. ECNP. Praha. 9/2003.
60. Green, M.F.: What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 153, 1996, pp. 321-330.
61. Green, M.F., Kern, R.S., Heaton, R.K.: Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr. Res.*, 72 (1), 2004 Dec 15, pp. 41-51.

62. Haroutunian, V., Davidson, M., Kanof, P.D., Perl, D.P., Powchik, P., McCrystal, J., Purohit, D.P., Bierer, L.M., Davis, K.L.: Cortical cholinergic markers in schizophrenia. *Schizophr Res.* 12(2), 1994, pp.137-44.
63. Hatsukami, D., Fletcher, L., Morgan, S., Keenan, R., Amble, P.: The effects of varying cigarette deprivation duration on cognitive and performance tasks. *J Subst Abuse.* 1, 1989, pp. 407-416.
64. Hawkins, K.A.: Memory deficits in patients with schizophrenia: preliminary data from the Wechsler Memory Scale-Third Edition support earlier findings. *J. Psych. Neurosci.* 24(4), 1999, pp. 341-347.
65. Heinrichs, R.W., Zakzanis, K.K.: Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology.* 12, 1998, pp. 426-45.
66. Hendl, J.: *Přehled statistických metod zpracování dat.* Portál, Praha, 2004.
67. Heresco-Levy, U., Javitt, D.C., Ermilov, M., Mordel, C., Horowitz, A., Kelly, D.: Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of glycine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Br. J. Psychiatry.* 169(5), 1996, pp. 610-7.
68. Heresco-Levy, U., Javitt, D.C., Ermilov, M., Mordel, C., Silipo, G., Lichtenstein, M.: Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 56, 1999, pp. 29-36.
69. Heresco-Levy, U., Ermilov, M., Shimoni, J., Shapira, B., Silipo, G., Javitt, D.C.: Placebo-controlled trial of d-cycloserine added to conventional neuroleptics, olanzapine, or risperidone in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 159, 2002, pp. 480-482.
70. Heresco-Levy, U., Ermilov, M., Lichtenberg, P., Bar, G., Javitt, D.C.: High-dose glycine added to olanzapine and risperidone for the treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 55(2), 2004, pp. 165-71.

71. Holt, D.J., Herman, M.M., Hyde, T.M., Kleinman, J.E., Sinton, C.M., German, D.C. et al.: Evidence for a deficit in cholinergic interneurons in the striatum in schizophrenia. *Neuroscience*, 94(1), 1999, pp.21-31.
72. Holt, D.J., Bachus, S.E., Hyde, T.M., Wittie, M., Herman, M.M., Vangel, M. et al.: Reduced density of cholinergic interneurons in the ventral striatum in schizophrenia: an in situ hybridization study. *Biol. Psychiatry*, Sep. 1, 58 (5), 2005, 408-16.
73. Houston, J.P., Schneider, N.G., Jarvik, M.E.: Effects of smoking on free recall and organization. *Am J Psychiatry*. 135, 1978, pp. 220-222.
74. Howard, A.K., Thornton, A.E., Altman, S., Honer, W.G.: Donepezil for memory dysfunction in schizophrenia. *J. Psychopharmacol.* 16(3), 2002, pp. 267-70.
75. Hussain, M.Z., Chaudhry, Z.A., Hussain, S.: Rivastigmine tartrate in neurocognitive deficits in schizophrenia patients treated with Clozapine. Abstract; 155th Annual Meeting APA 2002.
76. Chan, R.C., Chen, E.Y., Cheung, E.F., Chen, R.Y., Cheung, H.K.: Problem-solving ability in chronic schizophrenia. A comparison study of patients with traumatic brain injury. *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* 254(4), 2004, pp. 236-41.
77. Chapman, L.J., Chapman, J.P.: The measurement of differential deficits. *J. Psych. Res.* 14, 1978, pp. 289-298.
78. Ishizuka, T., Sakamoto, Y., Sakurai, T., Yamatodani, A.: Modafinil increases histamine release in the anterior hypothalamus of rats, *Neurosci. Lett.* 339, 2003, pp. 143-146.
79. Jaeger, J., Berns, S., Tigner, A., Douglas, E.: Remediation of neuropsychological deficits in psychiatric populations: rationale and methodological considerations. *Psychopharmacol. Bull.* 28 (4), 1992, pp. 367-90.
80. Jaeger, L.B., Farr, S.A., Banks, W.A., Morley, J.E.: Effects of orexin-A on memory processing. *Peptides.* 23(9), 2002, pp. 1683-8.

81. Javitt, D.C., Frusciante, M.: Glycyldodecylamide, a phencyclidine behavioral antagonist, blocks cortical glycine uptake: implications for schizophrenia and substance abuse. *Psychopharmacology*, 129(1), 1997, pp.96-8.
82. Javitt, D.C.: Glycine modulators in schizophrenia. *Curr. Opin. Investig. Drugs*. 3(7), 2002, pp. 1067-72.
83. Jiráček, R.: Farmakoterapie kognitivních funkcí u demencí se zaměřením na Alzheimerovu chorobu – současné možnosti a perspektivy. *Remedia* 7 (2), 1997, pp. 92-96.
84. Jiráček, J.: Číselný čtverec. Psychodiagnostické a didaktické testy. Bratislava, 1975.
85. Keefe, R.S.E., Lees Roitman, S.E., Harvey, P.D. et al.: A pen-and-paper human analogue of a monkey prefrontal cortex activation task: spatial working memory in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 17, 1995, pp. 25-33.
86. Kelly, C., Sharkey, V., Morrison, G., Allardyce, J., McCreadie, R.G.: Nithsdale Schizophrenia Surveys. 20. Cognitive function in a catchment-area-based population of patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 177, 2000, pp.348-53.
87. Kiefer, M., Apel, A., Weisbrod, M.: Arithmetic fact retrieval and working memory in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 15, 53(3), 2002, pp.219-27.
88. Koren, D., Seidman, L.J., Harrison, R.H., Lyons, M.J., Kremen, W.S.: Factor structure of the Wisconsin Card Sorting Test: dimensions of deficit in schizophrenia. *Neuropsychology*. 12, 1998, pp. 289-302.
89. Košč, M.: Štandardizácia Reyovho-Osterriethovho testu komplexnej figury. *Psychológia a patopsychológia dieťaťa*, 15, 1980, pp. 370-376.
90. Košč, M., Novák, J.: Rey-Osterriethova komplexní figura, TKF. Psychodiagnostika, Brno, 1997.

91. Kremen, W.S., Seidman, L.J., Faraone, S.V., Toomey, R., Tsuang, M.T.: The paradox of neuropsychological function in schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.* 109, 2000, pp. 743-752.
92. Legangneux, E., McEwen, J., Wesnes, K.A. et al.: The acute effect of amisulpride (50mg and 200mg) and haloperidol (2mg) on cognitive function in healthy elderly volunteers. *Psychopharmacology*, 14 (2), 2000, pp. 164-171.
93. Lenzi, A., Maltinti, E., Poggi, E., Fabrizio, L., Coli, E.: Effects of rivastigmine on cognitive function and quality of life in patients with schizophrenia. *Clin. Neuropsychopharmacol.* 26(6), 2003, pp. 317-321.
94. Levin, E.D., Wilson, W., Rose, J.E., McEvoy, J.: Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. *Neuropsychopharmacology*. 15, 1996, pp. 429-436.
95. Levkovitz, Y., Ophir-Shaham, O., Bloch, Y., Treves, I., Fennig, S., Grauer, E.: Effect of L-tryptophan on memory in patients with schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.* 191(9), 2003, pp.568-73.
96. Logie, R.H., Della Sala, S., Laiacona, M., Chalmers, P., Wynn, V.: Group aggregates and individual reliability: the case of verbal short-term memory. *Mem Cognit*, 24, 1996, pp. 305-21.
97. MacEwan, G.W., Ehmann, T.S., Khanbhai, I., Wrixon, C.: Donepezil in schizophrenia-is it helpful? An experimental design case study. *Acta Psychiatr. Scand.* 104(6), 2001, pp. 469-72.
98. Marenco, S., Egan, M.F., Goldberg, T.E., Knable, M.B., McClure, R.K., Winterer, G., Weinberger, D.R.: Preliminary experience with an ampakine (CX516) as a single agent for the treatment of schizophrenia: a case series. *Schizophr Res.* 57(2-3), 2002, pp. 221-6.
99. McEvoy, J.P., Freudenreich, O., Levin, E.D., Rose, J.E.: Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*. 119, 1995, pp. 124-126.

100. Meltzer, H.Y., Thompson, P.A., Lee, M.A. et al.: Neuropsychologic deficits in schizophrenia: relation to social function and effect of antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacol.* 1996, 14, pp. 27-33.
101. Meltzer, H.Y., McGurk, S.R. "The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 25(2), 1999, pp.233-55.
102. Meador, K.J., Nichols, M.E., Franke, P.: Evidence for a central cholinergic effect of high-dose thiamine. *Ann. Neurol.* 34, 1993, pp. 724-727.
103. Mendelsohn, E., Rosenthal, M., Bohiri, Y., Werber, E., Kotler, M., Strous, R.D.: Rivastigmine augmentation in the management of chronic schizophrenia with comorbid dementia: an open-label study investigating effects on cognition, behaviour and activities of daily living. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 19(6), 2004, pp. 319-24.
104. Mesulam, M.M., Geula, C., Bothwell, M.A.: Human reticular formation: cholinergic neurons of the pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei and some cytochemical comparisons to the forebrain cholinergic neurons. *J. Comp. Neurol.* 281, 1989, pp. 611-633.
105. Mesulam, M.M.: Large neurocognitive networks and distributed processing for attention, language and memory. *Ann. Neurol.* 28, 1990, pp. 597-613.
106. Mesulam, M.M., Mash, D., Hersh, L.: Cholinergic innervation of the human striatum, globus pallidus, subthalamic nucleus, substantia nigra and red nucleus. *J. Comp. Neurol.* 323, 1992, pp. 252-268.
107. Mesulam, M.M.: Structure and Function of Cholinergic Pathways in the Cerebral Cortex, Limbic System, Basal Ganglia, and Thalamus of the Human Brain. *Psychopharmacology – The Fourth Generation of Progress.* Published 2000. ACNP website: www.acnp.org.
108. Mirza, N.R., Peters, D., Sparks, R.G. : Xanomeline and the antipsychotic potential of muscarinic receptor subtype selective agonists. *CNS Drug Rev.* 9 (2), 2003, pp. 159-86.
109. Mysliveček, Z.: Speciální psychiatrie. Praha, 1956, pp.147.

110. Nahas, Z., George, M.S., Horner, M.D., Markowitz, J.S., Li, X., Owens, S.D., Mc-Gurk, S., De Vane, L., Risch, S.C.: Augmenting atypical antipsychotics with a cognitive enhance (donepezil) improves regional brain activity in schizophrenia patients: a pilot double-blind placebo controlled BOLD fMRI study. *Neurocase*. 9(3), 2003, pp. 274-82.
111. Narendran, R., Young, C.M., Valenti, A.M., Nickolova, M.K., Pristach, C.A.: Is psychosis exacerbated by modafinil? *Arch. Gen. Psychiatry*. 59(3), 2002, pp. 292-3.
112. Newhouse, P.A., Sunderland, T., Thompson, K., Tariot, P.N., Weingartner, H., Mueller, E.R., Cohen, R.M., Murphy, D.L.: Intravenous nicotine in a patient with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 143, 1986, pp. 1494-1495.
113. Newhouse, P., Sunderland, T., Tariot, P., Blumhardt, C., Weingartner, H., Mellow, W.: Intravenous nicotine in Alzheimer's disease: a pilot study. *Psychopharmacology*. 95, 1988, pp.171-175.
114. Nuechterlein, K.H.: Signal detection in vigilance tasks and behavioral attributes among offspring of schizophrenic mothers and among hyperactive children. *J.Abnorm. Psychol.*, 92, 1983, pp. 4-28.
115. Nuechterlein, K.H., Barch, D.M., gold, J.M, Goldberg, T.E., Green, M.F., Heaton, R.K.: Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 72 (1), 2004, pp. 29-39.
116. Olincy, A., Ross, R.G., Young, D.A., Roath, M., Freedman, R.: Improvement in smooth pursuit eye movements after cigarette smoking in schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology*. 18,1998, pp.175-85.
117. Olney, J.W., Farber, N.B.: Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 52(12), 1995, pp. 998-1007.
118. Olney, J.W., Farber, N.B.: Discussion of Bogerts' temporolimbic system theory of paranoid schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 23(3), 1997, pp. 533-6.

119. Olney, J.W., Newcomer, J.W., Farber, N.B.: NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 33(6), 1999, pp. 523-33.
120. Palmer, B.W., Heaton, R.K., Paulsen, J.S. et al. : Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology* 11, 1997, pp. 437-446.
121. Passani, M.B., Blandina, P.: Cognitive implications for H3 and R-HT3 receptor modulation of cortical cholinergic function: a parallel story. *Exp.Clin Pharmacol.* 20 (80), 1998, pp. 725-733.
122. Peeke, S.C., Peeke, H.V.S.: Attention, memory, and cigarette smoking. *Psychopharmacology* 84, 1984, pp. 205-216.
123. Peng, X., Gerzanich, V., Anand, R., Whiting, P.J., Lindstrom, J.: Nicotine-induced increase in neuronal nicotinic receptors results from a decrease in the rate of receptor turnover. *Mol Pharmacol.* 46, 1994, pp. 523-530.
124. Peretti, C.S., Danion, J.M., Kauffmann-Muller et al.: Effects of haloperidol and amisulpride on motor and cognitive skill learning in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 131 (4), 1997, pp. 329-338.
125. Perl, O., Ilani, T., Strous, R.D., Lapidus, R., Fuchs, S.: The alpha7 nicotinic acetylcholine receptor in schizophrenia: decreased mRNA levels in peripheral blood lymphocytes. *Faseb J.* 17 (13), 2003, pp. 1948-50.
126. Perlstein, W.M., Carter, C.S., Barch, D.M., Baird, J.W.: The Stroop task and attention deficits in schizophrenia: a critical evaluation of card and single-trial stroop methodologies. *Neuropsychology.* 12, 1998, pp. 414-425.
127. Perry, E., Walker, M., Grace, J., Perry, R.: Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness ? *Trends Neurosci.* 22, 1999, pp. 542-43

128. Peters, R., McGee, R.: Cigarette smoking and state-dependent learning. *Psychopharmacology*. 76, 1982, pp. 232-235.
129. Powchik, P., Davidson, M., Haroutunian, V., Gabriel, S.M., Purohit, D.P., Perl, D.P., Harvey, P.D., Davis, K.L.: Postmortem studies in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 24(3), 1998, pp. 325-41.
130. Preiss, M.: Paměťový test učení pro klinickou praxi. *Československá psychologie*, 3, 1994, pp. 257-265.
131. Preiss, M.: *Klinická neuropsychologie*. Grada Publishing, 1998, pp. 31-32 , 49-50.
132. Preiss, M., Stránecká, J., Rodriguez, M., Kořínek, D.: Číselný čtverec jako neuropsychologická zkouška pozornosti u dospělých osob. *Psychiatrie*, 3, 2003, pp. 173-177.
133. Provost, S.C., Woodward, R.: Effects of nicotine gum on repeated administration of the Stroop test. *Psychopharmacology* 104, 1991, pp. 536-540.
134. Pukrop, R., Matuschek, E., Ruhrmann, S., Brockhaus-Dumke, A., Tendolkar, I., Bertsch, A., Klosterkötter, J.: Dimensions of working memory dysfunction in schizophrenia. *Schizophr. Res.* , 62(3), 2003, pp. 259-68.
135. Pytela, O.: *Chemometrie*. Univerzita Pardubice, 2003.
136. Raedler, T.J., Knable, M.B., Jones, D.W., Urbina, R.A., Egan, M.F., Weinberger, D.R.: Central muscarinic acetylcholine receptor availability in patients treated with clozapine. *Neuropsychopharmacology*. 28, 2003, pp. 1531-37.
137. Raedler, T.J., Knable, M.B., Jones, D.W., Urbina, R.A., Gorey, J.G., Lee, K.S., Coppola, R., Weinberger, D.R.: In vivo determination of muscarinic acetylcholinergic receptor availability in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 160, 2003, pp. 118-27.
138. Raedler, T.J., Knable, M.B., R., Weinberger, D.R.: Schizophrenia as a developmental disorder of the cerebral cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.* Feb 8 (1), 1998, pp. 157-161.

139. Richelson, E.: Cholinergic Transduction. *Psychopharmacology – The Fourth Generation of Progress*. Published 2000. ACNP website: www.acnp.org.
140. Risch, S.C., McGurk, S., Horner, M.D., Nahas, Z., Owens, S.D., Molloy, M., Christie, S., Markowitz, J.S., De Vane, C.L., Mintzer, J., George, M.S.: A double-blind placebo-controlled case study of the use of donepezil to improve cognition in a schizoaffective disorder patient: functional MRI correlates. *Neurocase*. 7, 2001, pp.105-110.
141. Rosenthal, M.H., Bryant, S.L.: Benefits of adjunct modafinil in an open-label, pilot study in patients with schizophrenia. *Clin. Neuropharmacol.* 27(1), 2004, pp. 38-43.
142. Rosse, R.B., Deutsch, S.I.: Adjuvant galantamine administration improves negative symptoms in a patient with treatment-refractory schizophrenia. *Clin. Neuropharmacol.* 25(5), 2002, pp. 272-5.
143. Sahakian, B.J., Jones, G., Levy, R., Gray, J., Warburton, D. : The effects of nicotine on attention, information processing, and short-term memory in patients with dementia of the Alzheimer type. *Br J Psychiatry*. 154, 1989, pp. 797-800.
144. Salloway, S.P., Malloy, P.F., Duffy, J.D.: *The frontal lobes and neuropsychiatric illness*. American Psychiatric Publishing, 2001, pp. 8-9.
145. Saykin, A.J., Gur, R.C., Gur, R.E. et al.: Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch. Gen. Psychiatry*. 48, 1991, pp. 618-624.
146. Saykin, A.J., Shtasel, D.L., Gur, R.E. et al.: Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first episode schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 51, 1994, pp. 124-131.
147. Scali, C., Fiorella, C., Pazzagli, M.: Nerve growth factor increases extracellular acetylcholine levels in the parietal cortex and hippocampus of aged rats and restores object recognition. *Neuroscience Letters*. 170, 1994, pp. 117-120.

148. Schreiber, H., Stolz-Born, G., Heinrich, H. Et al: Attention, cognition, and motor perseverations in adolescents at genetic risk for schizophrenia and control subjects. *Psychiatry Res.*, 44, 1992, pp. 125-140.
149. Selbach, O., Doreulee, N., Bohla, C., Eriksson, K.S., Sergeeva, O.A., Poelchen, W., Brown, R.E., Haas, H.L.: Orexins/hypocretins cause sharp wave- and theta-related synaptic plasticity in the hippocampus via glutamatergic, gabaergic, noradrenergic, and cholinergic signaling. *Neuroscience*, 127(2), 2004, pp. 519-28.
150. Sharma, R.P., Shapiro, L.E., Kamath, S.K., Soll, E.A., Watanabe, M.D., Davis, J.M.: Acute dietary tryptophan depletion: effects on schizophrenic positive and negative symptoms. *Neuropsychobiology*. 35(1), 1997, pp. 5-10.
151. Sharma, T., Harvey, P.: *Cognition in Schizophrenia*. Oxford University Press, 2000, pp. 18, 29, 51-63.
152. Smith, G.L., Large, M.M., Kavanagh, D.J. et al.: Further evidence for a deficit in swithcing attention in schizophrenia. *J .Abnorm. Psychol.* 107,1998, pp. 390-398.
153. Stahl, S.M.: Paying attention to your acetylcholine, pt 1: Structural organization of nicotinic receptors. *J Clin Psychiatry*. 61, 2000, pp. 547-548.
154. Steriade, M., Biesold, D.: *Brain cholinergic systems*. Oxford University Press, New York, 1990, pp. 65-119.
155. Sullivan, R.J.: Effects of chewing betel nut (*Areca catechu*) on the symptoms of people with schizophrenia in Palau, Micronesia. *The British Journal of Psychiatry*. 177, 2000, pp. 174-178.
156. Szulc, A., Galinska, B., Tarasow, E., Walecki, J., Dzienis, W., Kubas, B., Czernikiewicz, A.: Clinical and neuropsychological correlates of proton magnetic resonance spectroscopy detected metabolites in brains of first-episode and schizophrenic patients. *Psychiatr. Pol.*, 37(6), 2003, pp.977-88.

157. Švestka, J.: Neurotransmitery – monoaminy a acetylcholin v: Höschl, C., Libiger, J., Švestka, J.: Psychiatrie, Praha, 2002, pp. 102.
158. Tsai, G., Yang, P., Chung, L.C., Lange, N., Coyle, J.T.: D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 44(11), 1998, pp. 1081-9.
159. Tsai, G., Lane, H.Y., Yang, P., Chong, M.Y., Lange, N.: Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 55(5), 2004, pp. 452-6.
160. Tual, N., Yazc, K.M., Yacolu A.E.: A double-blind, placebo controlled, cross-over trial of adjunctive donepezil for cognitive impairment in schizofrenia. Poster, ECNP, Praha, 9/2003.
161. Turner, D.C., Clark, L., Pomarol-Clotet, E., McKenna, P., Robbins, T.W., Sahakian, B.J.: Modafinil improves cognition and attentional set shifting in patients with chronic schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 29(7), 2004, pp. 1363-73.
162. Tůma, I. : Schizofrenie a kognitivní funkce. PCP 1999, pp. 7, 13, 16.
163. Tůma, I., Lenderová, Z.: Schizofrenie a kognitivní funkce. *Psychiatrie*, 5, 2001, pp. 275-284.
164. Vojtěchovský, M.: Psychofarmakologie centrálního cholinergního systému u zdravých dobrovolníků a alkoholiků. Habilitační práce, Praha 1968, pp. 26-30, 40, 63-64.
165. Vondráček, V.: *Klinická toxikologie*, Praha, 1958.
166. Walker, E.F., Savoie, T., Davis, D.: Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophrenia Bull.* 20, 1994: 441-451.
167. Walling, S.G., Nutt, D.J., Lalies, M.D., Harley, C.W.: Orexin-A infusion in the locus ceruleus triggers norepinephrine (NE) release and NE-induced long-term potentiation in the dentate gyrus. *J. Neurosci.* 24(34), 2004, pp.7421-6.

168. Wang, X.J., Tegnér, J., Constantinidis, C., Goldman-Rakic, P.S.: Division of labor among distinct subtypes of inhibitory neurons in a cortical microcircuit of working memory. *Proc Natl Acad Sci USA*. 101, 2004, pp. 1368-1373.
169. Warburton, D.M., Wesnes, K., Shergold, K., James, M.: Facilitation of learning and state dependency with nicotine. *Psychopharmacology* 89, 1986, pp. 55-59.
170. Warburton, D.M.: Nicotine as a cognitive enhancer. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 16, 1992, pp. 181-191.
171. Ward, K.M., Liston, D., Jones, S.B. et al.: The atypical antipsychotic clozapine is a potent agonist at human cholinergic muscarinic m4 receptors and an antagonist at m1, m2, 3 and m5 receptors. *Soc Neurosci*. 20, 1994, pp. 1637.
172. Weinberger, D.R., Mattay, V., Callicott, J., Kofler, K., Santha, A., Van Gelderen, P., Duyn, J., Moonen, C., Frank, J.: fMRI applications in schizophrenia research. *Neuroimage*. 4(3Pt3), 1996, pp. 118-26.
173. Wesnes K., Warburton, D.M.: Smoking, nicotine and human performance. *Pharmacol Ther*. 21, 1983, pp. 131-147.
174. West, R., Hack, S.: Effect of cigarettes on memory search and subjective ratings. *Pharmacol Biochem Behav*. 38, 1991, pp. 281-286.
175. Whitemore, S.R., Seiger, A.: The expression, localization and functional significance of B-nerve growth factor in the central nervous system. *Brain Res Rev*. 12, 1987, pp. 439-464.
176. Williams, D.G.: Effects of cigarette smoking on immediate memory and performance in different kinds of smokers. *Br J Psychol*. 71, 1980, pp. 83-90.
177. Winkler, J., Suhr, S.T., Gage, F.H.: Essential role of neocortical acetylcholine in spatial memory. *Nature*. 375, 1995, pp. 484-487.

178. Wolwer, W., Falkai, P., Streit, M., Gaebel, W.: Trait characteristic of impaired visuomotor integration during Trail-Making Test B performance in schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 48(2), 2003, pp. 59-67.
179. Yesavage, J.A., Mumenthaler, M.S., Taylor, J.L., Friedman, L., O'Hara, R., Sheikh, J., Tinklenberg, J., Whitehouse, P.J.: Donepezil and flight simulator performance: effects on retention of complex skills. *Neurology*, Jul 9, 59 (1), 2002, p. 123-5.
180. Zorn, S.H., Jones, S.B., Ward, K.M. et al.: Clozapine as potent and selective muscarinic M4 receptor agonist. *Eur J Pharmacol*. 269, 1994, pp. 1-2.

LÉČBA KOGNITIVNÍ DYSFUNKCE U SCHIZOFRENIE DONEPEZILEM: DVOJITĚ SLEPÁ, PLACEBEM KONTROLOVANÁ KLINICKÁ STUDIE

TREATMENT OF COGNITIVE DYSFUNCTION IN SCHIZOPHRENIA WITH DONEPEZIL:
A DOUBLE BLIND PLACEBO CONTROLLED CLINICAL STUDY

IVAN TŮMA¹, MAREK PÉREZ^{2,5}, ZUZANA LENDEROVÁ¹,
MARKĚTA ZEMANOVÁ³, EVA KADLECOVÁ⁴

¹Psychiatrická klinika Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

²Psychiatrická léčebna Opava

³Psychiatrická léčebna Havlíčkův Brod

⁴Psychiatrická léčebna Dobřany

⁵Psychiatrické oddělení nemocnice v Havířově

SOUHRN

Kognitivní deficit je často příčinou narušení funkčních schopností nemocných se schizofrenií. Jsou hledány možnosti přídatné terapie, která by ovlivnila kognitivní deficit. Výzkum přinesl významné poznatky naznačující důležitost role cholinergního systému při schizofrenii. Cílem tohoto projektu bylo posouzení účinnosti augmentace risperidonu inhibitorem acetylcholinesterázy donepezilem při léčbě kognitivního deficitu u schizofrenie. Třicet nemocných se schizofrenií a schizoafektivní poruchou na individuální stabilní dávce risperidonu bylo randomizováno ke dvojitě slepé léčbě donepezilem nebo placebem. Neuropsychologicky byli vyšetřeni na počátku studie a následně ve 12. a 16. týdnu experimentální léčby. Donepezil ve srovnání s placebem významně nezlepšil žádný kognitivní parametr. Naše výsledky jsou konzistentní s výsledky jiných placebem kontrolovaných studií (Friedman et al., 2002; Tugul a Yazici, 2003).

Klíčová slova: schizofrenie, kognitivní deficit, donepezil, risperidon

SUMMARY

Cognitive deficit is common and related to functional outcome in patients with schizophrenia. The possible role of adjunctive pharmacology for cognitive deficit is receiving consideration. There is a bulk of evidence suggesting an important role of cholinergic system in schizophrenia. The aim of this project was to evaluate the effectiveness of augmentation of risperidone by inhibitor of acetylcholinesterase donepezil in the treatment of cognitive impairment in schizophrenia. Thirty patients with schizophrenia and schizoaffective disorder on individual stable dose of risperidone were randomly assigned to double blind treatment with donepezil or placebo. They were administered the neuropsychological battery at baseline and again following 12 weeks and 16 weeks of experimental treatment. Donepezil did not produce significant improvements in any cognitive parameter compared with placebo. Our results are consistent with the other placebo controlled studies of Friedman et al. 2002 and Tugul and Yazici 2003.

Key words: schizophrenia, cognitive deficit, donepezil, risperidone

Tůma I, Pérez M, Lenderová Z, Zemanová M, Kadlecová E. Léčba kognitivní dysfunkce u schizofrenie donepezilem: dvojitě slepá, placebem kontrolovaná klinická studie. *Psychiatrie* 2004; 8(2):93-99.

Úvod

Vedle pozitivní, negativní a afektivní symptomatologie jsou pokládány projevy kognitivního deficitu za jednu ze základních dimenzí příznakového spektra schizofrenie (Tůma a Lenderová, 2001). Kognitivním deficitem trpí 40–60 % nemocných. U některých nemocných je výkon v neuropsychologických testech až pět standardních odchytek pod průměrným výkonem zdravých kontrolních osob (Davidson et al., 1996). Přibližně u 20–25 % nemocných schizofrenií je kognitivní výkon v mezích věkové normy (Palmer

et al., 1997; Kremen et al., 2000). Kremen et al. (2000) však upozorňují na to, že nemocní z této podskupiny mají lepší odhadované premorbidní adaptační schopnosti a mají vyšší celkový intelektový výkon (IQ) než nemocní s identifikovaným kognitivním deficitem. K poklesu kognitivní výkonnosti však může docházet i v této skupině nemocných, ale je obtížněji rozpoznatelný, protože může být překrýván vyšším kognitivním výkonem.

Nejčastěji a nejzávažněji bývají narušeny funkce paměťové a exekutivní. Na příčinu selhávání paměťových funkcí není jednotný názor. Často je deficit učení a paměti dáván do

dku ve večerní dávce (5 mg donepezilu). Od 29. dne do
ze studie (112. den) užívali dvě tobolky (10 mg donepezilu)
černí dávce.

ko přídatná terapie bylo povoleno podávání Zolpidemu
vce 10 mg večer v indikaci hypnotika, maximálně tři po
následující dny, maximálně 14× do druhého kontrolní-
vyšetření a kumulativně maximálně 28 dní po dobu celé
lie. Klonazepam mohl být ordinován v maximální dávce
g pro die, do maximální kumulativní dávky 28 mg během
ních 4 týdnů a maximálně do 70 mg do konce studie.
protokolem povolené přídatné látky nebyly podávány
edvečer plánovaného kontrolního vyšetření.

Metodika hodnocení

Časťníci studie byli vyšetřeni celkem třikrát (0. den, 84.
a 112. den) (viz schéma 1).

Hodnocení psychopatologie a nežádoucích příznaků
Psychopatologie byla hodnocena na škále PANSS (Po-
ve and Negative Symptom Scale - Kay, 1991) a škálou
bální klinický dojem - CGI (Clinical Global Impression)
y, 1976).

Pro sledování extrapyramidových nežádoucích účinků byla
užita Posuzovací stupnice extrapyramidových vedlejších
znaků - Simpson-Angus Rating Scale (Simpson a Angus,
70); Posuzovací škála polékové akatizie - Barnes Akathi-
Rating Scale (Barnes, 1989). Ostatní nežádoucí účinky
y monitorovány nestrukturovaně v průběhu kontrolních
etření.

Hodnocení kognitivního výkonu

K hodnocení kognitivních funkcí byla sestavena neuropsy-
ologická baterie, která obsahuje následující testové metody:
btest Logická paměť z Wechslerovy škály paměti (WMS III)
reen a Strauss, 1998); Subtest Verbální párové asociace
Wechslerovy škály paměti (WMS III) (Spreeen a Strauss,
98); Kategoriaální test slovní plynulosti (Category Fluency
st - CFT) (Spreeen a Strauss, 1998); Reyova-Osterriethova
mplexní figura (Spreeen a Strauss, 1998); Test cesty - část
(Trail Making Test part A - TMT-A) (Spreeen a Strauss,
98); Stroopův test (Color Word Test) (Spreeen a Strauss,
98); test Číselný čtverec (Jirásek, 1975, Preiss et al., 2003);
st Hanojská věž (Tower of Hanoi - TOH) (Spreeen a Strauss
98); Test třídění wisconsinských karet (Wisconsin Card Sor-
ig Test - WCST) - počítačová verze (Grant a Berg, 1948;
reen a Strauss, 1998).

Laboratorní a pomocná vyšetření

Při vstupu do studie a na konci studie bylo provedeno la-
ratorní vyšetření s hodnocením základních biochemických

a hematologických parametrů (sérové koncentrace minerálů,
glukózy, cholesterolu, triglyceridů, jaterní testy, krevní obraz)
a elektrokardiografické vyšetření.

Statistická analýza

Hodnota jednotlivých proměnných byla vyjádřena průmě-
rem a směrodatnou odchylkou. Pro srovnání průměrných
a poměrných hodnot popisných parametrů při vstupu do
studie byl použit T-test a Chí kvadrát. Rozložení dat jed-
notlivých parametrů bylo hodnoceno Lillieforsovým testem
normality. K hodnocení časových řad uvnitř sledovaných
skupin byl použit párový T-test nebo Wilcoxonův párový test
(v závislosti na rozložení dat). Pro testování meziskupino-
vé odlišnosti byl použit Mannův-Whitneyův U-test. Korelace
byly zjišťovány Spearmanovým korelačním testem. Jako měřít-
ko účinnosti léčby byl použit výpočet velikosti efektu - effect
size (Rosnow a Rosenthal, 1996) Pro testové hodnocení byla
zvolena hladina významnosti alfa = 0,05. Ke statistickým vý-
počtům byl použit počítačový program STATISTICA verze
6 firmy StatSoft Inc. (síťová multilicence Fakultní nemocnice
v Hradci Králové).

Výsledky

Základní charakteristiky souboru před experimentální léčbou

Při výběru účastníků studie bylo požádáno o spolupráci 57
nemocných, kteří vyhovovali vstupním kritériím. S účastí ve
studii souhlasilo a informovaný souhlas podepsalo 31 nemoc-
ných, 26 z nich studii v plném rozsahu dokončilo. U 2 účastní-
ků studie byly v době zpracování výsledků k dispozici výsledky
prvního kontrolního vyšetření (12. týden), experimentální
léčba u těchto nemocných pokračuje. Další 2 nemocní byli
ze studie předčasně vyřazeni (68. den pro relaps psychózy;
95. den pro nežádoucí účinky). V posledních 4 případech
byla použita k závěrečnému zpracování dat metoda LOCF
(Last Observation Carried Forward): Ke statistické analýze
byla použita data 30 nemocných. Nemocní po dobu účasti
ve studii nebyli zařazováni do rehabilitačních a psychoterape-
utických programů.

Studii rovněž předčasně ukončila jedna nemocná pro
nesnášenlivost 14. den po randomizaci. Data této nemocné
nebyla zařazena do statistického zpracování vzhledem k to-
mu, že nemocná neabsolvovala první kontrolní vyšetření ve
12. týdnu studie.

Klinická studie probíhala po dobu 2 let, od září 2001 do
října 2003.

Výsledky statistické analýzy skupiny nemocných, kteří
studii kompletně dokončili (N = 26) a analýzy s daty LOCF
(N = 30) se nelišily. Pro hodnocení výsledků studie byla proto
použita statistická analýza celého souboru 30 nemocných.
Soubor tvořilo 22 nemocných s paranoidní formou schizo-
frenie, 4 nemocní s nediferencovanou formou schizofrenie,
3 nemocní s reziduální formou schizofrenie, jedna nemoc-
ná se simplexním typem onemocnění a jedna nemocná se
schizoafektivní poruchou. V celém souboru bylo 12 žen a 18
mužů ve věku od 19 do 49 let. Věkový průměr v celém sou-
boru byl 31,5 roku (SD = 8,7), průměrná délka onemocnění
byla 8,6 roku (SD = 9,3), průměrná délka vzdělání byla 11,8
roku (SD = 2,4), průměrná dávka risperidonu byla 3,7 mg
(SD = 0,7). V celém výzkumném souboru bylo 15 kuřáků,
8 z nich bylo randomizováno do donepezilové skupiny a 7

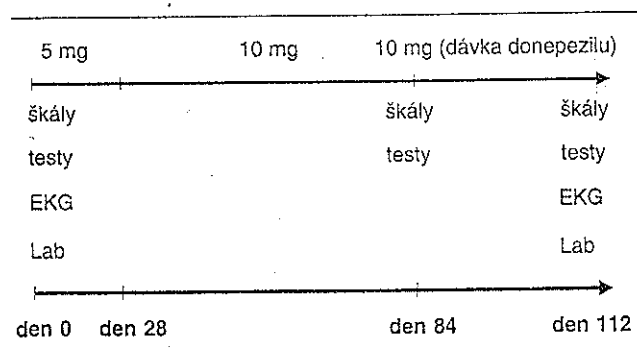


schéma 1: Uspořádání studie

ulka 3: Hodnoty Stroopova testu B statisticky významně odlišné na cí studii (den 112) v experimentálních skupinách. Mannův-Whitneyův test

omenná	placebo prům./SD	donepezil	z	P <	effect size
Stroopův test B (čas-sec.)	91,85 / 39,1	66,54 / 9,37	2,33	0,05	0,98

říměrný počet cigaret denně). V donepezilové skupině nebyl statisticky významný rozdíl mezi kuřáky (N = 8) a nekuřáky (N = 7) ve změnách kognitivních parametrů v průběhu studie (Mannův-Whitneyův U-test).

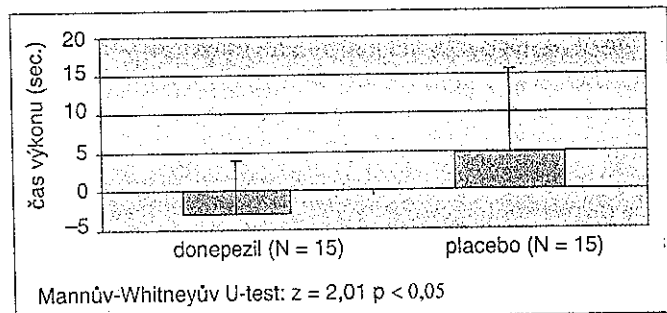
Celkový skóre škály PANSS se ani v jedné ze sledovaných skupin v průběhu 16týdenní léčby statisticky významně nezměnil. Vývoj jednotlivých subskórů škály PANSS však byl v obou skupinách odlišný. Zatímco v placebové skupině došlo ke statisticky významné redukci subskóru kognitivních příznaků (den 0: 8,9 / SD = 1,5 v. den 112: 8,1 / SD = 1,7; $t = 2,47$, $p = 0,03$, effect size = 0,5) a všeobecných příznaků (den 0: 24,6 / SD = 5,8 v. den 112: 22,2 / SD = 5,9; $t = 2,3$, $p = 0,04$, effect size = 0,41), ve skupině donepezilové došlo během studie ke statisticky významné redukci subskóru kognitivních příznaků (den 0: 13,2 / SD = 4,3 v. den 112: 11,4 / SD = 4,3; $t = 2,43$, $p = 0,03$, effect size = 0,42).

Snášenlivost kombinovaného podávání donepezilu a risperidonu byla dobrá u většiny nemocných randomizovaných k aktivní medikaci. Přidání donepezilu k individuální stabilní dávce risperidonu nezhoršilo extrapyramidovou symptomatologii u nemocných, kteří s extrapyramidovou symptomatologií do studie vstupovali (viz popis souboru). Donepezil nevyvolal vznik nových extrapyramidových příznaků. Průměrná hodnota celkového skóru SA škály donepezilové skupině byla na konci studie statisticky významně nižší než v den 0 (4,6 SD = 4,81 v. 3,6 SD = 3,61; Wilcoxonův párový test: $z = 1,33$, $p = 0,18$). V placebové skupině došlo během studie ke statisticky významnému poklesu průměrného celkového skóru z 2,53 (SD = 3,16) na počátku studie na 0,93 (SD = 1,67) na jejím konci (Wilcoxonův párový test: $z = 2,67$, $p = 0,007$).

Průměrné hodnoty celkového skóru Barnesovy škály akvizice nebyly v experimentálních skupinách během studie statisticky významně změněny (placebová skupina 0,27 SD = 1,03 v. 0,27 SD = 1,03; donepezilová skupina 0,73 SD = 1,22 v. 0,93 SD = 2,37, Wilcoxonův párový test: NS).

Studie byla předčasně ukončena u 3 nemocných randomizovaných do donepezilové skupiny. V jednom případě došlo k relapsu onemocnění 68. den studie pod obrazem paranoidního syndromu, který byl doprovázen agresivním jednáním. Kromě jednoho případu relapsu psychózy nevedla kombinace donepezilu s risperidonem v našem souboru k porovnání s placebovou skupinou ke statisticky významné změně celkového skóru škály PANSS. Statisticky významně byl v donepezilové skupině během studie zlepšen subskór negativní příznaky škály PANSS, zatímco průměrné hodnoty subskórů „pozitivní příznaky“ a „všeobecné příznaky“ nebyly změněny.

Další nemocná byla v našem souboru vyřazena 95. den studie pro žaludeční nevolnost, zahleňování, zvýšenou úzkost doprovázenou neklidem. Třetí nemocná byla vyřazena ze studie po 2 týdnech podávání kombinace risperidonu a donepezilu pro neklid a agitovanost. Nežádoucí příznaky u 2 posledních nemocných po vysazení donepezilu ustoupily.



Graf 2: Změna výkonu v testu Stroop B v průběhu klinické studie

Nepozorovali jsme nežádoucí účinky očekávané při zvýšené cholinergní aktivitě a popisované při podávání donepezilu (nauzea, zvracení, průjem, bradykardie, porucha spánku, svalové křeče – přehled viz Švestka, 1999).

Přídavná medikace byla použita krátkodobě ve dvou případech (klonazepam pro neklid). Zolpidem nebyl v průběhu studie podáván.

Hodnoty laboratorních vyšetření a elektrokardiogram se během studie u žádného z nemocných nezhoršily. U jednoho nemocného došlo k normalizaci hodnot jaterních enzymů na konci studie v porovnání s vyšetřením při vstupu do studie.

Diskuze

Naše studie neprokázala účinnost donepezilu podávaného jako adjuvans při léčbě schizofrenie risperidonem. Změny kognitivních funkcí nebyly statisticky významně odlišné při porovnávání obou experimentálních skupin. Jediným statisticky významným rozdílem proti placebo byl lepší účinek donepezilu v porovnání s placebem v části B Stroopova testu (pojmenování barvy). Tento účinek, který lze interpretovat jako zlepšení pozornosti a psychomotorického tempa, se však neopakuje u jiných testových metod, které hodnotí stejné funkce.

V jediné dosud publikované rozsáhlejší randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii ověřující účinnost donepezilu u schizofrenních nemocných Friedman et al. (2002) podávali donepezil 36 schizofrenním pacientům v remisi při udržovací léčbě risperidonem. Uspořádání studie bylo podobné našemu projektu. Odlišná byla délka experimentální léčby (ve Friedmanově studii 12 týdnů, v naší studii 16 týdnů). Ve Friedmanově studii byli nemocní randomizováni do tří větví, v naší studii jsme nemocné randomizovali pouze do dvou větví. Studie Friedmana et al. přinesla negativní výsledek, žádná z testovaných dávek donepezilu (5 mg pro die a 10 mg pro die) nevedla ke statisticky významnému zlepšení kognitivních parametrů v porovnání s placebem. Ani naše studie neprokázala prokognitivní účinnost donepezilu, přestože jsme zvolili mírnější vstupní kritéria kognitivního deficitu (minimálně jedna směrodatná odchylka pod průměrem věkově příslušné populační normy).

Účinnost donepezilu neprokázala ani práce Tugala a Yazici (2003) uspořádaná jako dvojité slepé, placebem kontrolovaná, cross-over studie, v níž byl podáván donepezil 5 mg v sekvenci s placebem 12 schizofrenním pacientům při současné udržovací léčbě konvenčními antipsychotiky. S výjimkou pozitivního ovlivnění Figural Memory Test (subtest revidované verze Wechsler Memory Scale, WMS-R) nebyly v jedenáctitestové kognitivní baterii zachyceny žádné další statisticky významné změny. Interpretace této studie je omezena užitím nízké dávky donepezilu.

žádné prediktory, které by pomohly výběr takových nemocných uskutečnit.

Podpořeno grantem IGA ČR č. NF 6753-3/2001

Poděkování: Autoři děkují doc. RNDr. Haně Skalské, CSc. z Fakulty informatiky a managementu Univerzity Hradec Králové za pomoc při statistickém vyhodnocení dat, PharmDr. Marii Zajícové ze Slezské nemocnice Opava za spolupráci při zaslepení léků a randomizaci, PhDr. Tomáši Plachkému, Mgr. Věře Schenkové-Mrvíkové a Mgr. Kamilě Valáškové, PhD. za pomoc při neuropsychologických vyšetřeních, prof. MUDr. Janu Libigerovi, CSc. za pomoc a podporu při realizaci projektu.

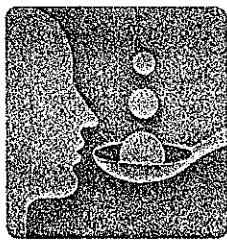
prim. MUDr. Ivan Tůma, CSc.

*Psychiatrická klinika FN a LF UK v Hradci Králové
500 05 Hradec Králové
e-mail: tuma@lfhk.cuni.cz*

*do redakce došlo: 12. 1. 2004
přijato k publikaci: 10. 5. 2004*

Literatura

- Adler LE, Hoffer LD, Wiser A, Freedman R. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 1993;150:1856-1861.
- Barnes TRE. A Rating Scale for Drug-Induced Akathisia. *Brit J Psychiat* 1989;152:672-676.
- Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
- Davidson M, Harvey P, Welsh KA, Powchik P, Putnam KM, Mohs RC. Cognitive functioning in late-life schizophrenia: a comparison of elderly schizophrenic patients and patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1996;153:1274-1279.
- Dean B, McLeod M, Keriakous D, McKenzie J, Scarr E. Decreased muscarinic (1) receptors in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002;7(10):1083-1091.
- Friedman JI, Adler DN, Howanitz E, Harvey PD, Brenner G, Temporini H, White L, Parrella M, Davis KL. A double blind placebo controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone for the cognitive impairment of schizophrenia. *Biol Psych* 2002;51:349-357.
- Freedman R, Hall M, Adler LE, Leonard S. Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol Psych* 1995;38:22-33.
- Giacobini E, Spiegel R, Enz A, Veroff AE, Cutler NR. Inhibition of acetyl- and butyrylcholinesterase by rivastigmine in cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer disease: a correlation with cognitive improvement. *J Neural Transm* 2002;109:1053-1065.
- Grant DA, Berg EA. A behavioral analysis of degree of impairment and ease of shifting to new response in Weigl-type card sorting problem. *J Exp Psychol Gen* 1948;39:404-411.
- Guy W, ed. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville: U.S.DHEW, 1976.
- Harvey PD, Keefe RSE. Studies of cognitive changes in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2001;158:176-184.
- Howard AK, Thornton AE, Altman S, Honer WG. Donepezil for memory dysfunction in schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2002; Sep16(3):267-270
- Jirásek J. *Číselný čtverec. Příručka*. Bratislava: Psychodiagnostické a didaktické testy, 1975.
- Kay. *Positive and Negative Syndromes in Schizophrenia*. New York: Brunner/Mazel, 1991.
- Keefe RSE, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999;25(2):201-222.
- Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV, Toomey R, Tsuang MT. The paradox of neuropsychological function in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2000;109:743-752.
- Leonard S, Adams C, Breese CR, Adler LE, Bickford P, Byerley W, Coon H, Griffith JM, Miller C, Myles-Worsley M, Nagamoto HT, Rollins Y, Stevens KE, Waldo M, Freedman R. Nicotinic receptor function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996;22:431-445.
- MacEwan GW, Ehmann TS, Khanbhai I, Wrixon C. Donepezil in schizophrenia - is it helpful? An experimental design case study. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104(6):469-472
- Nahas Z, George MS, Horner MD, Markowitz JS, Li X, Lorberbaum JP, Owens SD, McGurk S, DeVane L, Risch SC. Augmenting atypical antipsychotics with a cognitive enhancer (donepezil) improves regional brain activity in schizophrenia patients: a pilot double-blind placebo controlled BOLD fMRI study. *Neurocase* 2003;9(3):274-282.
- Owens DGC. *A Guide to the Extrapyramidal Side Effects of Antipsychotic Drugs*. Cambridge University Press, 1999: 351.
- 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.
- Powchik P, Davidson M, Haroutunian V, Gabriel SM, Purohit DP, Perl DP, Harvey PD, Davis KL. Postmortem studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998;24(3):325-341.
- Preiss M, Stránecká J, Rodriguez M, Kořínek D. Číselný čtverec jako neuropsychologická zkouška pozornosti u dospělých osob. *Psychiatrie* 2003;7(3):173-177.
- Raedler TJ, Knable MB, Jones DW, Urbina RA, Gorey JG, Lee KS, Coppola R, Weinberger DR. In vivo determination of muscarinic acetylcholin receptor availability in schizophrenia. *Am J Psych* 2003;160:118-127.
- Risch SG, McGurk S, Horner MD, Nahas Z, Owens SD, Molloy M, Gilliard C, Christie S, Markowitz JS, DeVane L, Mintzer J, George MS. A double-blind placebo-controlled case study of the use of donepezil to improve cognition in a schizoaffective disorder patient: functional MRI correlates. *Neurocase* 2001;7:105-110.
- Rosnow RL, Rosenthal R. Computing contrasts, effect size, and counter-nulls on other people's published data. General procedures for research consumers. *Psychological Methods* 1996;1:331-340.
- Rupniak N, Spencer T, Field M. Enhanced performance of spatial and visual memory tasks by the selective acetylcholinesterase inhibitor E2020 in rhesus monkeys. *Psychopharmacology* 1997;131:406-410.
- Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, Gur RC. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:124-131.
- Seidman LJ, Yurgelun-Todd D, Kremen SK, Woods BT, Goldstein JM, Faraone SV, Tsuang MT. Relationship of prefrontal and temporal lobe MRI measures to neuropsychological performance in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994;35:235-246.
- Simpson GM, Angus JWS. *A Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects*. *Acta Psychiatr Scand* 1970;212 (Suppl):11-19.
- Spreen O, Strauss E. *A Compendium of Neuropsychological Tests and Norms*. 2nd ed New York: Oxford University Press, 1998.
- Švestka J. *Nová psychofarmaka: Kognitivum donepezil*. *Psychiatrie* 1999;3:36-44.
- Takada Y, Yonezawa A, Kume T, Katsuki H, Kaneko S, Sugimoto H, Akaike A. Nicotinic acetylcholine receptor-mediated neuroprotection by donepezil against glutamate neurotoxicity in rat cortical neurons. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Aug;306(2):772-777
- Tugal O, Yazici KM, Yacolu AE. A double-blind, placebo controlled, cross-over trial of adjunctive donepezil for cognitive impairment in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;Mar:1-7.
- Tůma I, Lenderová Z. Schizofrenie a kognitivní funkce. *Psychiatrie* 2001;5:275-284.
- Waddington JL, Morgan MG. Pathobiology of schizophrenia: implications for clinical management and treatment. In: Lieberman JA, Murray RM, eds. *Comprehensive Care of Schizophrenia*. London: Martin Dunitz, 2001; 27-35.



Farmakoterapie

Farmakologické přístupy ke kognitivnímu deficitu u schizofrenie

MUDr. Ivan Tůma, CSc.; * MUDr. Mgr. Marek Pérez

Psychiatrická klinika LF UK a FN, Hradec Králové; * Psychiatrické oddělení NsP, Havířov

Souhrn

Tůma I, Pérez M. *Farmakologické přístupy ke kognitivnímu deficitu u schizofrenie. Remedía 2004;14:478–483.*

Kognitivní dysfunkce patří k jádrovým příznakům schizofrenie, přetrvává i v období remise a je jednou z hlavních příčin pracovního a sociálního selhávání schizofrenních nemocných. Ovlivnění kognitivních poruch proto může mít zásadní význam pro zlepšení kvality života nemocných. Přestože antipsychotika přinesla pokrok v léčbě akutních epizod nemoci a působí rovněž profylakticky, v oblasti kognitivní dysfunkce je jejich účinek nedostatečný. Proto jsou hledány jiné přístupy k léčbě kognitivních příznaků nemoci, které by bylo možno s antipsychotiky kombinovat. V přehledu jsou uvedeny tradiční i novější přístupy k léčbě kognitivní dysfunkce u schizofrenie.

Klíčová slova: schizofrenie – kognitivní dysfunkce – antipsychotika – cholinomimetika – glutamatergní neurotransmise – serotonergní neurotransmise – noradrenergí neurotransmise – cytokiny.

Summary

Tůma I, Pérez M. *Pharmacotherapeutical approaches to cognitive decline in schizophrenia. Remedía 2004;14:478–483.*

Cognitive dysfunction is among the core symptoms of schizophrenia, persisting even during remission, and is one of the major causes of job and social failure in schizophrenic patients. Therefore, cognitive decline control may be crucial for improvement of patient's quality of life. Although antipsychotics brought progress in the treatment of acute episodes of the disease and have prophylactic effect as well, they are not adequately effective in cognitive dysfunction management. That is why new approaches to the treatment of cognitive decline in schizophrenia are being considered to design a multipurpose drug. Both conventional and recent approaches to the treatment of cognitive dysfunction in schizophrenia are summarized.

Key words: schizophrenia – cognitive dysfunction – antipsychotics – cholinomimetics – glutamatergic neurotransmission – serotonergic neurotransmission – noradrenergic neurotransmission – cytokines.

Úvod

Schizofrenie je chronické onemocnění mozku. Obvykle své nositele invalidizuje a závažně narušuje život rodiny nemocného. Celoživotní prevalence schizofrenie je přibližně 1 %. Vedle pozitivní, negativní a afektivní symptomatiky jsou pokládány projevy kognitivního deficitu za jednu ze základních dimenzí příznakového spektra schizofrenie [1]. Kognitivním deficitem trpí 40–60 % nemocných. U některých nemocných je výkon v neuropsychologických testech až pět standardních odchylek pod průměrným výkonem zdravých kontrolních osob [2]. Kognitivní dysfunkce je mnohem více a v průběhu choroby stabilněji spojena se sociálním selháváním nemocných, než je tomu u dalších příznaků nemoci. Přibližně u 20–25 % nemocných schizofrenií je kognitivní výkon v mezích věkové normy [3,4]. Kremen a kol. [4]

vsak upozorňují na to, že nemocní z této podskupiny mají lepší odhadované pre-morbidní adaptační schopnosti a mají vyšší celkový intelektový výkon (IQ) než nemocní s identifikovaným kognitivním deficitem. K poklesu kognitivní výkonnosti může docházet i v této skupině nemocných, ale je obtížněji rozpoznatelný, protože může být překrýván pre-morbidně vyšším kognitivním výkonem. Nejčastěji a nejzávažněji bývají narušeny funkce paměťové a exekutivní. Na příčinu selhávání paměťových funkcí není jednotný názor. Často je deficit učení a paměti dáván do souvislosti s poruchou pozornosti a exekutivních funkcí a je popisován jako jedna ze součástí komplexního neuropsychického deficitu při schizofrenii [5].

Jiný názor má například Saykin a kol. [6]. Poruchy učení a paměti u schizofrenních nemocných reprezentují podle jeho názoru specifické a selektivní

selhávání, které nemusí být nezbytně spojeno s poruchami jiných kognitivních funkcí.

Poznání důležitosti kognitivního deficitu pro průběh i sociální důsledky onemocnění schizofrenií vede k hledání léčebných postupů s cílem zmírnit nebo odstranit kognitivní deficit. Ke komplexní terapii schizofrenie patří psychoedukace, psychoterapie (např. kognitivně-behaviorální terapie) a specifická rehabilitace kognitivních funkcí. Psychoterapeutické, psychosociální a rehabilitační postupy závisí na akutní i dlouhodobé účinnosti farmakologické léčby.

To že kognitivní deficit reprezentuje endofenotyp a že může být součástí rodinné predispozice pro schizofrenii, dokazují nálezy narušení kognitivní výkonnosti u zdravých příbuzných pacientů se schizofrenií [7].

řehledu uvádíme jednotlivé farmakologické přístupy k ovlivnění kognitivní funkce u schizofrenie a dosavadní ledky jejich klinického ověřování.

Antipsychotika

ba klasickými neuroleptiky (antipsychotiky první generace – A1G) přinesla ruhé polovině 20. století dramatické šny v léčbě schizofrenie. A1G jsou tná při léčbě pozitivní symptomatiky, otláčují tak projevy akutního relapsu roci. Tato léčiva zkrátila délku hospizace schizofrenních nemocných možnila většinu nemocných léčbu ulantní formou. A1G jsou obecně ažována za méně účinná při léčbě ativních a kognitivních příznaků.

idení antipsychotik druhé generace (A2G) do klinické praxe bylo spojeno šekáváním nejen lepší snášenlivostí, í většího účinku při léčbě negativních a kognitivních příznaků schizofrenie. Odpověď na otázku, zda jsou A2G účinnější v léčbě schizofrenie než A1G, se dosud pokusily nalézt tři meta-

lyzy.

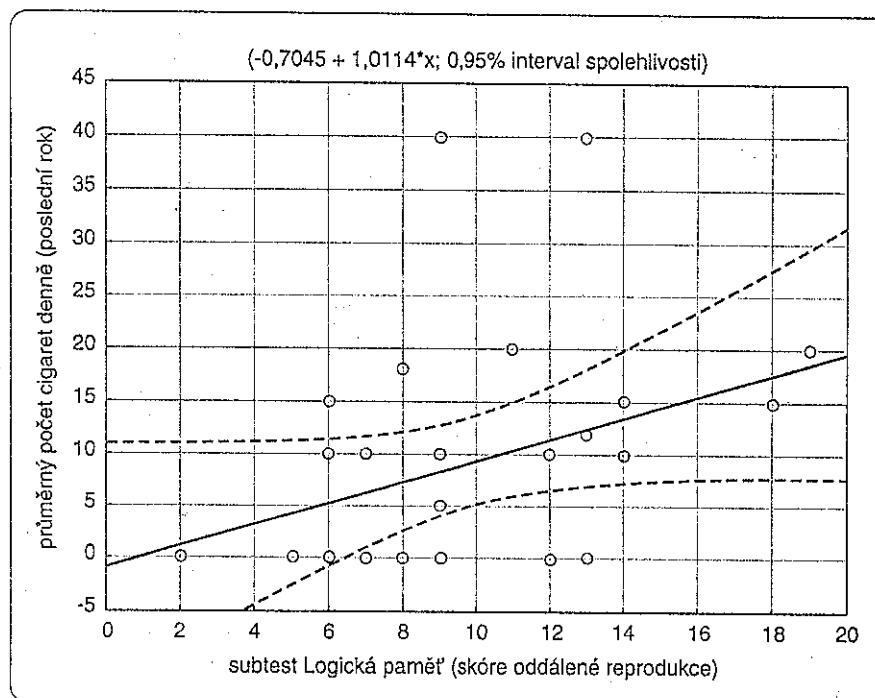
ides a kol. [8] analyzovali výsledky randomizovaných studií srovnávajících A2G (clozapin, olanzapin, risperidon, quetiapin, sertindol a amisulprid) s A1G (haloperidol, chlorpromazin). Nalezli mezi skupinami antipsychotik ířil v účinku, pokud byla v analyzovaných studiích použita dávka A2G ≥ 12 mg pro die a méně haloperidolového ekvivalentu. Autoři upozornili na to, že lepší účinnost A2G může být artefaktem způsobeným příliš vysokým dávkováním A1G.

le metaanalýzy Leuchta a spol. [9] í A2G při léčbě pozitivních a negativních příznaků mírně účinnější než A1G. Autoři se ale nepokusili korigovat edky podle dávkování A1G, jako to redí Geddes a spol.

í metaanalýzu provedli Davis a spol. [10]. Podle velikosti terapeutického íku (effect size) rozdělil antipsychotika do dvou skupin. Velikost terapeutického účinku A1G, ale i velikost terapeutického účinku ostatních A2G byla namně převýšena terapeutickým íkem tří A2G – clozapinu (effect size 0,36), risperidonu (effect size 0,25) a olanzapinu (effect size 0,21). Nebyl ířzen význam dávkování při porovnání íku A1G a A2G. Bohužel žádná redených metaanalýz nesrovnávala jednotlivých antipsychotik na kognitivní funkce.

chanismy působení A2G, které enciálně mohou přispět ke zlepšení kognitivní dysfunkce, zahrnují:

- parciální agonismus dopaminových D_2 -receptorů;
- zvýšené uvolňování dopaminu a norepinefrinu v prefrontálním kortexu;



Obr. 1 Závislost výkonu v subtestu Logická paměť (WMS III) na průměrném počtu cigaret/den. Spearmanova korelace $r = 0,41$, $p < 0,05$ ($n = 30$). Podle [31] Tůma a kol., 2004

- zvýšené uvolňování acetylcholinu v prefrontálním kortexu;
- parciální agonismus serotoninových $5-HT_{1A}$ -receptorů;
- poměr $D_2/5-HT_{2A}$ -receptorové afinity;
- modulace glutamatergního systému.

Studie prokognitivního účinku A2G zatím přinesly nejednotné výsledky [11,12]. Interpretace některých dosud publikovaných studií je limitována relativně malými skupinami nemocných, nedostatečně dlouhým sledováním účinku léčby a nevyváženým dávkováním (relativně vysoké dávky A1G). Přestože mnohé studie prokazují lepší prokognitivní účinek A2G, byly v poslední době publikovány dvě práce, které superioritu A2G zpochybňují.

Green a kol. [13] sledovali kognitivní výkonnost 62 schizofrenních nemocných po dobu dvou let. Nemocní byli náhodně přiřazeni do skupiny léčené haloperidolem (prům. dávka 5 mg pro die), nebo risperidonem (prům. dávka 6 mg pro die). Autoři nenalezli významný rozdíl v kognitivní výkonnosti na konci dvouletého sledovacího období a domnívají se, že kognitivní účinnost A1G může být srovnatelná s A2G, pokud jsou klasická neuroleptika podávána v nízkých dávkách.

Keefe a kol. [14] nenalezli statisticky významný rozdíl ve velikosti prokognitivního účinku (effect size neváženého kompozitního kognitivního skóre) olanzapinu a haloperidolu v dvojité slepé randomizované studii. Převažuje prokognitivního účinku olanzapinu se objevila při užití váženého kompozitního skóre.

Velikost účinku olanzapinu ($ES = 0,36$) byla podobná jako v jiných studiích. Vzhledem k tíži kognitivního deficitu, který je u schizofrenních nemocných v průměru jedna až dvě standardní odchylky pod úrovní výkonu zdravých osob, je prokognitivní účinek olanzapinu (a dalších A2G) nedostatečný.

Vzhledem k farmakodynamickým rozdílům mezi jednotlivými A2G je jejich účinek na kognitivní funkce nestejný. Například Bilder a kol. [12] ve dvojité slepé randomizované studii porovnávali kognitivní účinnost clozapinu ($n = 24$), haloperidolu ($n = 25$), olanzapinu ($n = 26$) a risperidonu ($n = 26$) u schizofrenních nemocných s nedostatečnou odpovědí na předchozí léčbu A1G během 14týdenní léčby. Relativně nejlepší kognitivní účinnost byla nalezena ve skupině pacientů léčených olanzapinem a risperidonem. Přestože byla účinnost vyjádřená změnou globálního kognitivního skóre při léčbě olanzapinem a risperidonem srovnatelná, jednotlivé kognitivní domény byly ovlivněny rozdílně. Zatímco olanzapin významně zlepšil reakční pohotovost, pozornost a řídicí funkce, risperidon lépe ovlivnil deklarativní verbální paměť. Kognitivní účinnost clozapinu byla v uvedených studiích relativně nízká. Clozapin zlepšil pouze motorické funkce. Průměrná velikost kognitivního účinku (effect size) byla nízká až střední (kognitivní skóre se při léčbě olanzapinem a risperidonem zlepšilo o 0,5 standardní odchylky). Na základě srovnání 18 publikací a výsledků vlastní studie popsali diferencované kognitivní účinek A2G rovněž Meltzer a McGurková [15].

Clozapin nejlépe ovlivnil pozornost a verbální plynulost, risperidon lépe zlepšoval pracovní paměť, řídicí funkce a pozornost a olanzapin zlepšoval verbální učení a paměť, verbální plynulost a řídicí funkce.

Ačkoliv dosavadní výzkum přinesl důkazy o příznivém kognitivním účinku antipsychotik druhé generace, ovlivnění jednotlivých domén kognitivní dysfunkce je klinicky nedostatečné [11].

Serotonergní látky

Agonisté serotoninového receptoru 1A (5-HT_{1A}-receptor) zvyšují dopaminergní a cholinergní neurotransmisi v kortexu a v hipokampu [16]. Ve studiích post mortem byly u schizofrenních nemocných prokázány abnormality neurotransmise mediované 5-HT_{1A}-receptorem v kortexu [17].

Sumiyoshi a kol. [18] v otevřené studii zjistili, že azapironový derivát tandospiron zlepšuje u nemocných se schizofrenií logickou paměť a verbální párové asociace. Povzbuzení tímto výsledkem, kombinovali Sumiyoshi a spolupracovníci [19] ve dvojitě slepé randomizované, placebem kontrolované studii tandospiron (30 mg pro die) s A1G u 26 schizofrenních nemocných. Po 6týdenní léčbě zjistili, že přidání tandospironu k antipsychotikům zvýšilo počet kategorií ve Wisconsinském testu třídění karet (WCST) a zlepšilo verbální paměť ve Wechslerově paměťovém testu (se střední velikostí účinku – effect size = 0,63 a 0,7). V placebové skupině nebylo zlepšení kognitivního výkonu zaznamenáno.

Prokognitivní účinek agonisty 5-HT_{1A}-receptoru u schizofrenie je konzistentní s prokazovaným zlepšením kognitivní dysfunkce u schizofrenních nemocných léčených parciálními agonisty 5-HT_{1A}-receptoru ze skupiny A2G (clozapin, olanzapin, quetiapin, ziprasidon). Kombinace tandospironu s A1G může napodobovat receptorový účinek některých A2G.

Cholinomimetika

Léčebný zásah do centrálního cholinergního systému je jednou z teoretických možností příznivého ovlivnění kognitivního deficitu u schizofrenie. Teoretické zdůvodnění tohoto přístupu se opírá o následující poznatky neurovědního výzkumu:

– post mortem a *in vivo* nálezy redukce počtu podjednotek $\alpha 7$ nikotinového receptoru ($\alpha 7$ nACh receptor) u pacientů se schizofrenií, zvláště v oblasti hipokampu a redukce počtu muskarinových M₁-receptorových proteinů v dorzolaterálním prefrontálním kortexu [20–23];

– post mortem zjišťovaný pokles aktivity acetylcholinesterázy, který koreloval

s kognitivním deficitem u schizofrenních nemocných ante mortem [24];

– facilitující vliv nikotinu na paměťové funkce u zdravých osob i schizofrenních nemocných [25] (obr. 1);

– nepříznivý vliv antagonistů nikotinových receptorů (scopolamin, atropin) na paměťové funkce, a naopak zlepšení takto vyvolaného kognitivního deficitu podáním inhibitorů acetylcholinesterázy [26];

– kognitivní účinek blokátorů cholinesteráz při léčbě neurodegenerativních demencí [27];

– donepezil v animálním experimentu chrání korové neurony proti glutamátové neurotoxicitě prostřednictvím $\alpha 4\beta 2$ a $\alpha 7$ nACh receptorů a brání apoptotické neuronální smrti [28];

– kazuistická pozorování příznivého účinku inhibitoru acetylcholinesterázy donepezilu u schizofrenních nemocných [29,30].

MacEwan a kol. [32] publikovali případ 36letého nemocného s dokončeným univerzitním vzděláním, trpícího chronickou paranoidní schizofrenií. Při léčbě 2 mg risperidonu denně byl v době experimentálního podání donepezilu v částečné remisi. Donepezil byl podáván (v kombinaci s risperidonem) v experimentálním uspořádání ABAB. Obě fáze aktivní léčby trvaly 12 týdnů a vedly ke zlepšení výkonu v Testu verbální plynulosti.

Do současné doby byly publikovány tři dvojitě slepé randomizované studie, které ověřovaly účinek cholinomimetika donepezilu použitého jako adjuvans k antipsychotikům při léčbě schizofrenie. Friedman a spol. [33] podávali donepezil 36 schizofrenním pacientům v remisi při udržovací léčbě risperidonem. Uspořádání studie bylo podobné naší studii [31]. Odlišná byla délka experimentální léčby (ve Friedmanově studii 12 týdnů, v naší studii 16 týdnů). Ve Friedmanově studii byli nemocní randomizováni do tří větví, v naší studii jsme nemocné randomizovali pouze do dvou větví. Studie Friedmana a kol. [33] přinesla negativní výsledek, žádná z testovaných dávek donepezilu (5 mg pro die a 10 mg pro die) nevedla ke statisticky významnému zlepšení kognitivních parametrů v porovnání s placebem. Ani naše studie neprokázala prokognitivní účinnost donepezilu, přestože jsme zvolili mírnější vstupní kritéria kognitivního deficitu (minimálně jedna směrodatná odchylka pod průměrem věkové příslušné populační normy), vyšší dávku donepezilu a delší dobu léčby.

Účinnost donepezilu neprokázala ani práce Tugala a Yazici [34], uspořádaná jako dvojitě slepá, placebem kontrolovaná překřížená studie, v níž byl podáván donepezil v dávce 5 mg v sekven-

ci s placebem 12 schizofrenním pacientům při současné udržovací léčbě A1G. S výjimkou pozitivního ovlivnění Figural memory testu (subtest revidované verze Wechsler Memory Scale, WMS-R) nebyly v kognitivní baterii zachyceny žádné další statisticky významné změny. Interpretace této studie je omezena užitím nízké dávky donepezilu.

Jedinou dosud publikovanou kontrolovanou studií hodnotící účinek galantaminu (selektivní kompetitivní inhibitor acetylcholinesterázy, který zároveň alostericky potencuje nikotinovou receptorovou odpověď) u schizofrenie, je práce Allena a kol. [35]. Studie trvala pouze 4 týdny a prokázala kognitivní účinek galantaminu (zlepšení pozornosti a verbální paměti) při užití vyšších dávek (32 mg pro die).

Samotný acetylcholin je neúčinný pro krátký biologický poločas eliminace. Sójové lecitiny a fosfatidylcholin po požití pomalu uvolňují cholin, který je jednak selektivním agonistou $\alpha 7$ nikotinových receptorů, ale hlavně prekurzorem acetylcholinu. Jeho použití je nepraktické, k zajištění terapeutického účinku je nutno podávat desítky gramů lecitinu denně.

V indikacích kognitivních poruch jsou testování agonisté muskarinových M₁-receptorů (xanomelin, CDD-0102, CI-1017, YM-706). Muskarinomimetické látky mohou být perspektivní i v indikaci kognitivní dysfunkce u schizofrenie [36]. V této indikaci je rovněž klinicky testován agonista $\alpha 7$ podjednotky nikotinového receptoru.

Noradrenergní látky

Bridge a kol. [37] našli významný vztah mezi kognitivním deficitem u schizofrenních nemocných a redukcí noradrenergního systému post mortem (snížení koncentrace noradrenalinu v nucleus acumbens a v hypotalamu).

Působení noradrenalinu (NA) cestou $\alpha 2$ -noradrenergních receptorů je spojeno s funkcemi prefrontálního kortexu. V oblasti kognitivních funkcí je s noradrenergním přenosem signálu spojena funkce pracovní paměti. Subhumánní experimenty prokázaly, že deplece NA transmise je doprovázena sníženým výkonem prostorové pracovní paměti a následné podání $\alpha 2$ -agonistů clonidinu nebo guanfacinu výkon zlepšuje [38].

Clonidin je pro užití při dlouhodobé léčbě schizofrenních nemocných nevhodný z hlediska častým nežádoucím účinkům (hypotenze, sedace). Kognitivně účinnější může být selektivní $\alpha 2$ -agonista guanfacin. Dosud byla provedena jedna placebem kontrolovaná dvojitě slepá čtyřtýdenní studie ve skupině 38 schizofrenních nemocných

[39]. Guanfacin byl podáván nemocným stabilizovaným na různých A1G nebo na risperidonu. Pouze ve skupině s kombinovanou léčbou guanfacinem a risperidonem bylo zaznamenáno významné zlepšení v některých kognitivních funkcích (Serial verbal learning, Continuous performance test, Trial making test, Spatial working memory task). U nemocných léčených A1G ke zlepšení nedošlo. Autoři vysvětlují rozdíl mezi risperidonem a A1G rozdílným účinkem na uvolňování dopaminu v prefrontálním kortexu. K ověření indikace guanfacinu jako kognitiva jsou třeba další klinické studie.

Vzhledem k nálezům podílu β -adrenergní blokády na zvýšení kognitivní flexibility a schopnosti řešit problémy (řídící funkce) [40] lze spekulativně očekávat prokognitivní účinek β -blokátorů u schizofrenie. Četné zprávy a klinické studie o užití β -blokátorů u schizofrenie analyzovala Cochrane Library [41]. Analýza nepřinesla důkazy podporující užití β -blokátorů u schizofrenie.

Prokognitivní potenciál při léčbě schizofrenie teoreticky může mít specifický inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu atomoxetin. Tato látka významně zvyšuje koncentraci extracelulárního dopaminu v prefrontálním kortexu. Zvýšení hladiny dopaminu je vysvětlováno aktivitou noradrenalinového transportéru v prefrontálním kortexu a zvýšením uvolňování dopaminu [42]. Tyto účinky vysvětlují klinickou účinnost atomoxetinu při léčbě poruch pozornosti a hyperaktivity.

Glutamatergní látky

Dysregulace glutamatergního N-methyl-D-aspartát (NMDA) receptoru je spojována s negativní symptomatikou schizofrenie [43]. NMDA-receptor se podílí na regulaci synaptické plasticity, má vliv na paměťové funkce a celkový kognitivní výkon [44].

Ze skupiny NMDA-receptorových alosterických modulátorů se zdá být nejslibnější látkou d-serin. Je agonistou na glycinovém místě NMDA-receptoru, a na rozdíl od glycinu lépe prochází hematoencefalickou bariérou, což umožňuje nižší dávkování. Tsai a kol. [45] prokázali v 8týdenní klinické studii dobrý účinek d-serinu v kombinaci s antipsychotiky u farmakorezistentních nemocných. Zlepšena byla nejen negativní a kognitivní, ale i pozitivní symptomatika. Částečné zlepšení negativních a kognitivních příznaků (méně afektivních a pozitivních) bylo opakovaně prokázáno rovněž při kombinaci glycinu a d-cykloserinu s klasickými antipsychotiky [46–48]. Při kombinování d-cykloserinu s clozapinem však Goff a spol. [49] referovali o zhoršení negativní symptomatiky ve dvojité slepém zkříženém pokusu. D-cykloserin je parciálním ago-

nistou s přibližně 60% aktivitou v porovnání s plným agonistou glycinem. (d-cykloserin působí jako agonista v přítomnosti nízkých koncentrací glycinu a jako antagonist v vyšších koncentracích glycinu) [50]. Rozdíly v koncentraci parciálních agonistů spolu s desenzitizací glycinového receptoru mohou teoreticky vysvětlovat rozdíly mezi účinky kombinace d-cykloserinu s A1G oproti kombinaci s clozapinem. Rozdíly mezi olanzapinem, risperidonem a A1G v kombinaci s d-cykloserinem nebyly nalezeny [51].

Předpokládá se, že extracelulární koncentraci glycinu kontrolují glycinové transportéry (GLYT-1 a GLYT-2) [52]. Inhibitor zpětného vychytávání glycinu glycyldodecylamid zmírňuje v preklinických pokusech fencyklidinem indukovanou hyperaktivitu mnohem více než podání samotného glycinu [53]. Inhibice zpětného vychytávání glycinu by mohla být další slibnou cestou ke zlepšení kognitivní dysfunkce u schizofrenie.

Tsai a kol. [54] kombinovali ve dvojité slepé studii kontrolované placebem u 38 schizofrenních nemocných N-methylglycin (sarcosin – antagonist glycinového transportéru 1) s antipsychotiky. Po 6týdenní léčbě zjistili, že aktivní kombinace významně zlepšila psychotickou a kognitivní symptomatiku nemocných.

Psychostimulancia

Psychostimulancia methylfenidat a amfetamin mohou zlepšovat kognitivní výkonnost u nemocných se schizofrenií s převažující negativní symptomatikou [55]. V praxi se však v této indikaci neužívají s ohledem na rizika nežádoucích účinků. Tyto látky neselektivně zvyšují uvolňování noradrenalinu i dopaminu nejen v prefrontálním kortexu, ale také v podkorových centrech. Mohou působit psychomimeticky a zvyšují anxieta.

Jako nové kognitivum byl u zdravých osob a nemocných s poruchami pozornosti a hyperaktivitou vyzkoušen modafinil. Mechanismus působení stimulantia modafinilu není plně vysvětlen. Novější údaje naznačují, že působí podobným mechanismem jako neuro-peptidy orexin A a B – uvolňováním histaminu [56]. Na rozdíl od amfetaminu a methylfenidatu nepůsobí modafinil cestou ovlivnění katecholaminového systému, a má proto lepší profil nežádoucích účinků. Turner a kol. [57] ověřovali kognitivní účinnost modafinilu ve dvojité slepé, zkřížené, placebem kontrolované studii u 20 chronických schizofrenních nemocných (18 z nich stabilizovaných při podávání clozapinu). Modafinil významně zlepšoval krátkodobou verbální paměť a schopnost přenašení pozornosti. Klinický význam tohoto nálezu musí být ověřen na větším souboru nemocných při dlouhodo-

bějším podávání modafinilu. Autoři upozorňují, že modafinil by měl být na horní hranici doporučeného dávkování (400 mg pro die) podáván schizofrenním nemocným s velkou opatrností, vzhledem k publikované kazuistice relapsu psychózy při použití denní dávky 800 mg [58].

Imunomodulační látky

Výsledky neuropsychofarmakologického výzkumu naznačují, že při schizofrenii dochází ke změnám v humorálních i v buněčných imunitních dějích [59]. Znamky zánětlivé reakce byly u schizofrenních nemocných nalezeny ve studiích *in vivo* i post mortem [60,61]. Cytokiny mohou ovlivňovat noradrenergní, serotonergní i dopaminergní neurotransmisí. Při pokusech se zvířaty bylo prokázáno, že interleukin-6 (IL-6) zvyšuje dopaminergní neurotransmisí v hipokampu. Podobně působí také interleukin-2 [62]. Imunologické studie prokazují, že při schizofrenii může docházet k dysbalanci mezi imunitní odpovědí typu 1 a typu 2 (zvýšení typu 2 a snížení typu 1). Hypoteticky by proto při onemocnění schizofrenií měla příznivě působit aktivace typu 1 imunitní odpovědi. Wagner von Jauregg v roce 1926 publikoval výsledky svých pozorování při pokusech léčit schizofrenní nemocné vakcínací oslabenými kmeny *Salmonella typhi*, *Plasmodium malariae* a *Mycobacterium tuberculosis* [63]. V současnosti jsou hledány způsoby, jak zvýšit imunitní odpověď typu 1 bez použití infekčních agens. Farmakologicky způsobená down-regulace aktivovaných cytokinů byla prokázána u antipsychotik obou generací [64].

Inhibice cytokinů typu 2 a současné indukce cytokinů typu 1 může být dosaženo podáním inhibitorů enzymu cyklooxygenázy 2 (COX-2). Müller a kol. [64] použili celecoxib, inhibitor COX-2, jako adjuvans k léčbě schizofrenie risperidonem. Studie byla provedena ve dvojité slepém randomizovaném uspořádání, účinnost celecoxibu byla kontrolována placebem. Ve skupině s kombinovanou pětítýdenní léčbou celecoxibem a risperidonem došlo ke statisticky významnému zlepšení celkového skóre PANSS ($p < 0,05$). Výsledky studie nemohou být považovány za definitivní důkaz prokognitivního účinku inhibice COX-2. Další výzkum použití imunomodulačních látek při ovlivnění kognitivní dysfunkce při schizofrenii však může přinést pokrok v poznání patogenetických mechanismů nemoci a zcela nový přístup k léčbě choroby.

Závěr

Současné léčebné postupy u schizofrenie jen částečně ovlivňují kognitivní dysfunkci, která je u mnoha nemocných příčinou sociálního selhávání, a to

i v obdobích remise choroby. Antipsychotika druhé generace zlepšují kognitivní deficit diferencovaně a pouze částečně. Není uzavřena diskuse o superioritě A2G v této indikaci. Jsou hledány jiné přístupy k léčbě kognitivního deficitu. Studují se možnosti, jak posílit kognitivní účinnost antipsychotik ovlivněním cholinergního, serotonergního, noradrenergického a glutamatergního systému. Poznatky z oblasti psychoneuroimunologie naznačují možnost využití prokognitivního účinku některých cytokinů. Na animálních modelech jsou testovány účinky neuroaktivních steroidů na kognitivní funkce. Studována je role endogenních kanabinoidů v patogenezi kognitivního deficitu u schizofrenie. Zkoumány jsou možnosti farmakologického ovlivnění synaptické plasticity a neurogeneze.

Preklinický i klinický výzkum kognitivních funkcí u schizofrenie odráží posun zájmu od pozitivních příznaků k jádrové negativní a kognitivní symptomatice. Je to posun pozornosti od léčby akutní fáze nemoci, pro kterou jsou ověřeny relativně účinné standardní postupy, k léčbě dlouhodobě hůře ovlivnitelné kognitivní dysfunkce, která je jednou z hlavních příčin životního selhávání chronicky nemocných se schizofrenií.

Literatura

[1] Túma I, Lenderová Z. Schizofrenie a kognitivní funkce. *Psychiatrie* 2001;5:275-84.

[2] Davidson M, Harvey P, Welsh KA, Powchik P, Putnam KM, Mohs RC. Cognitive functioning in late-life schizophrenia: a comparison of elderly schizophrenic patients and patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1274-9.

[3] 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; 11:437-46.

[4] Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV, Toomey R, Tsuang MT. The paradox of neuropsychological function in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2000;109:743-52.

[5] Seidman LJ, Yurgelun-Todd D, Kremen SK, Woods BT, Goldstein JM, Faraone SV, Tsuang MT. Relationship of prefrontal and temporal lobe MRI measures to neuropsychological performance in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994;35:235-46.

[6] Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, Gur RC. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:124-31.

[7] Sitskoorn M, Aleman A, Ebisch SJH, Spjels MCM, Kahn RS. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2004;71:285-95.

[8] Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000;321:1371-6.

[9] Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole com-

pared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999;35:51-68.

[10] Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:553-64.

[11] Keefe RSE, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999;25:201-22.

[12] Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:1018-28.

[13] Green MF, Marder SR, Glynn SM, McGurk SR, Wirshing WC, Wirshing DA, Lieberman RP, Mintz J. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone. *Biol Psychiatry* 2002;51:972-8.

[14] 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: 985-95.

[15] Meltzer HY, McGurk SR. The effect of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognition function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999;25:233-55.

[16] Koyama T, Nakajima Y, Fuji T, Kawashima K. Enhancement of cortical and hippocampal cholinergic neurotransmission through 5-HT_{1A} receptor-mediated pathway by BAY3702 in freely living rats. *Neurosci Lett* 1999;256:33-6.

[17] Sumiyoshi T, Stockmeyer CA, Overholser JC, Dilley GE, Meltzer HY. Serotonin 1A receptors are increased in post mortem prefrontal cortex in schizophrenia. *Brain Res* 1996;708:209-14.

[18] Sumiyoshi T, Matsui M, Yamashita I, Nohara S, Uehara Z, Kurachi M, Meltzer HY. Effect of adjunctive treatment with serotonin 1A agonist tandospirone on memory functions in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000;38:3-8.

[19] Sumiyoshi T, Matsui M, Nohara S, Yamashita I, Kurachi M, Sumiyoshi Ch, Jayatilake K, Meltzer HY. Enhancement of cognitive performance in schizophrenia by addition of tandospirone to neuroleptic treatment. *Am J Psychiatry* 2001;158:1722-5.

[20] Freedman R, Hall M, Adler LE, Leonard S. Evidence in post mortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1995;38:22-33.

[21] Leonard S, Adams C, Breese CR, Adler LE, Bickford P, Byerley W, Coon H, Griffith JM, Miller C, Myles-Worsley M, Nagamoto HT, Rollins Y, Stevens KE, Waldo M, Freedman R. Nicotinic receptor function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996;22:431-45.

[22] Dean B, McLeod M, Keriakous D, McKenzie J, Scarr E. Decreased muscarinic (1) receptors in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002;7: 1083-91.

[23] Raedler TJ, Knable MB, Jones DW, Urbina RA, Goray JG, Lee KS, Coppola R, Weinberger DR. *In vivo* determination of muscarinic acetylcholin receptor availability in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:118-27.

[24] Powchik P, Davidson M, Haroutunian V, Gabriel SM, Purohit DP, Perl DP, Harvey PD, Davis KL. Post mortem studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998;24:325-41.

[25] Adler LE, Hoffer LD, Wiser A, Freedman R. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 1993;150:1856-61.

[26] Rupniak N, Spencer T, Field M. Enhanced performance of spatial and visual memory tasks by the selective acetylcholinesterase inhibitor E2020 in rhesus monkeys. *Psychopharmacology* 1997;131:406-10.

[27] Giacobini E, Spiegel R, Enz A, Veroff AE, Cutler NR. Inhibition of acetyl- and butyrylcholinesterase by rivastigmine in cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer disease: a correlation with cognitive improvement. *J Neural Transm* 2002;109:1053-65.

[28] Takada Y, Yonezawa A, Kume T, Katsuki H, Kaneko S, Sugimoto H, Akaike A. Nicotinic acetylcholine receptor-mediated neuroprotection by donepezil against glutamate neurotoxicity in rat cortical neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306:772-7.

[29] MacEwan GW, Ehmann TS, Khanbhai I, Wrixon C. Donepezil in schizophrenia - is it helpful? An experimental design case study. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104(6):469-72.

[30] Howard AK, Thornton AE, Ailman S, Honer WG. Donepezil for memory dysfunction in schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2002;16: 267-70.

[31] Túma I, Pérez M, Lenderová Z, Zemanová M, Kadlecová E. Léčba kognitivní dysfunkce u schizofrenie donepezilem: dvojitě slepé, placebo kontrolovaná klinická studie. *Psychiatrie* 2004;8(2):93-9.

[32] MacEwan GW, Ehmann TS, Khanbhai I, Wrixon C. Donepezil in schizophrenia - is it helpful? An experimental design case study. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104(6):469-72.

[33] Friedman JI, Adler DN, Howanitz E, Harvey PD, Brenner G, Temporini H, White L, Parrella M, Davis KL. A double blind placebo controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone for the cognitive impairment of schizophrenia. *Biol Psych* 2002;51:349-57.

[34] Tugal O, Yazici KM, Yacolu AE. A double-blind, placebo controlled, cross-over trial of adjunctive donepezil for cognitive impairment in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 47:117-23.(vol.):1-7.

[35] Allen T, McEvoy JP, Keefe R, Levin E, Wilson W. Galantamine as an adjunctive therapy in the treatment of schizophrenia. Presented at 11th Congress IPA, Chicago 2003.

[36] Friedman JI. Cholinergic targets for cognitive enhancement in schizophrenia: focus on cholinesterase inhibitors and muscarinic agonists. *Psychopharmacology* 2004;174:45-53.

[37] Bridge TP, Kleinman JE, Karoum F, Wyatt RJ. Post mortem central catecholamines and ante mortem cognitive impairment in elderly schizophrenics and controls. *Biol Psychiatry* 1985;14:57-61.

[38] Arnsten AFT, Cai JX, Goldman-Rakic PS. The alpha-2 adrenergic agonist guanfacine improves memory in aged monkeys without sedative or hypotensive side effects: Evidence for alpha-2 receptor subtypes. *J Neurosci* 1988;8:4287-97.

[39] Friedman JI, Adler DN, Temporini HD, Kemether E, Harvey PD, White L, Parrella M, Davis KL. Guanfacine treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:402-9.

[40] Friedman JI, Stewart DG, Gorman JM. Potential noradrenergic targets for cognitive enhancement in schizophrenia. *CNS Spectrum* 2004;9:350-6.

[41] Chiene M, Ahonen J, Wahlbeck K. β -blocker supplementation of standard drug treatment for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD000234.

[42] Devoto P, Flore G, Pani L, Gessa GL. Evidence for co-release of noradrenaline and dopamine from noradrenergic neurons in the vertebral cortex. *Mol Psychiatry* 2001;6:657-64.

- [43] Goff DC, Wine L. Glutamate in schizophrenia: clinical and research implications. *Schizophr Res* 1997;27:157-68.
- [44] McDonald JW, Johnston MV. Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Brain Res Rev* 1990;15:41-70.
- [45] Tsai G, Yang P, Chung LC, Lange N, Coyle JT. D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998;44:1081-9.
- [46] Goff DC, Tsai G, Manoach D, Coyle JT. Dose-finding trial of d-cycloserine added to neuroleptics for negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995;152:1213-15.
- [47] Heresco-Levy U, Sillipo G, Javitt DC. Glycinergic augmentation of NMDA receptor-mediated neurotransmission in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:731-40.
- [48] Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Sillipo G, Lichtenstein M. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:29-36.
- [49] Goff DC, Henderson DC, Evins AE, Amico E. A placebo-controlled crossover trial of D-cycloserine added to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;45:512-4.
- [50] Emmett MR, Mick SJ, Cler JA, Rao TS, Iyengar S, Wood PL. Actions of d-cycloserine at the N-methyl-D-aspartate-associated glycine receptor site *in vivo*. *Neuropharmacology* 1991;30:1167-71.
- [51] Heresco-Levy U, Ermilov M, Shimoni J, Shapira B, Sillipo G, Javitt DC. Placebo-controlled trial of d-cycloserine added to conventional neuroleptics, olanzapine, or risperidone in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:480-2.
- [52] Bergeron R, Meyer TM, Coyle JT, Greene RW. Modulation of N-methyl-D-aspartate receptor function by glycine transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:15730-4.
- [53] Javitt DC, Frusciante M. Glycylododecylamide, a phencyclidine behavioral antagonist, blocks cortical glycine uptake: implications for schizophrenia and substance abuse. *Psychopharmacology* 1997;129:96-8.
- [54] Tsai G, Lane H-Y, Yang P, Chong M-Y, Lange N. Glycine transporter 1 inhibitor, N-methylglycine (Sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;55:452-6.
- [55] Davidson M, Keefe RS. Cognitive impairment as a target for pharmacological treatment in schizophrenia. *Schizophr Res* 1995;17:123-9.
- [56] Ishizuka T, Sakamoto Y, Sakurai T, Yamatodani A. Modafinil increases histamine release in the anterior hypothalamus of rats. *Neurosci Lett* 2003;339:143-6.
- [57] Turner DC, Clark L, Pomarol-Ciotet E, McKenna P, Robbins TW, Sahakian B. Modafinil improves cognition and attentional set shifting in patients with chronic schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1363-1373.
- [58] Narendran R, Young CM, Valenti AM, Nickolova MK, Pristach CA. Is psychosis exacerbated by modafinil? *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:292-3.
- [59] Song C, Leonard BE. *Základy psychoneuroimmunologie*. John Wiley and Sons, Ltd. Artax, a.s. Brno, 2000:275.
- [60] Wildenauer D, Hoechtl W. Lipo-proteine bei psychiatrischen Erkrankungen. In: Kaschka WP, Aschauer NH (eds) *Psychoimmunologie*. Stuttgart, 1990:75-81.
- [61] Korschenhausen D, Hampel H, Ackenheil M, Penning R, Miller N. Fibrin degradation products in post mortem brain tissue of schizophrenics: a possible marker for underlying inflammatory processes. *Schizophr Res* 1996;19:103-9.
- [62] Zalcman S, Green-Johnson JM, Murray L, Nance DM, Dyck D, Anisman H, Greenberg AH. Cytokine specific central monoamine alterations induced by interleukin 1, 2 and 6. *Brain Res* 1994;643:40-9.
- [63] Wagner J. Fieberbehandlung bei Psychose. *Wien Med Wochenschr* 1926;76:79-82.
- [64] Lin A, Kenis G, Bignotti S, Tura GJB De Jong R, Bosman E, Pioli R, Altamura C, Scharpé S, Maes M. The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. *Schizophrenia Res* 1998;32:9-15.
- [65] Müller N, Ulmschneider M, Scheppach C, Schwartz MJ, Ackenheil M, Moller HJ, Gruber R, Riedel M. COX-2 inhibition as a treatment approach in schizophrenia: immunological consideration and clinical effects of celecoxib add-on therapy. *Eur Arch Clin Neurosci* 2004;254:14-22.

Cholinergní neuropřenos a kognitivní funkce ve vztahu k schizofrenii

Pérez M.

Psychiatrická klinika FN a LF UK Hradec Králové
Psychiatrické oddělení Nemocnice s poliklinikou Havířov
Psychiatrická léčebna Opava

Souhrn: Článek podává stručný přehled o fyziologii, biochemii a anatomii cholinergního systému. Přináší informace o některých možnostech farmakologické intervence do cholinergního přenosu. Zmiňuje několik dosud provedených výzkumů s podáváním cholinomimetik u schizofrenie. Zamýšlí se nad teoretickými důvody takového postupu.

Klíčová slova: schizofrenie, acetylcholin, kognitivní funkce.

Summary: Pérez M.: Cholinergic Neutratransmission and Cognitive Functions in Relation to Schizophrenia

The paper gives a brief outline of physiology, biochemistry and anatomy of cholinergic system. The information on some possibilities of pharmacological intervention in cholinergic transfer is presented. Some investigations with the administration of cholinomimetic drugs in schizophrenia are described. The author analyzes theoretical reasons of such procedures.

Key words: schizophrenia, acetylcholine, cognitive functions.

Čes. a slov. Psychiat., 100, 2004, No. 8, pp. 487 - 494.

BIOCHEMIE, FYZIOLOGIE A ANATOMIE CHOLINERGNÍHO SYSTÉMU

Už před 1. světovou válkou Dale zjistil, že děje zprostředkované acetylcholinem lze rozdělit na dvě skupiny. Jedny lze napodobit podáním muskarinu (alkaloidu *Amanita Muscaria*) a zvrátit podáním Atropinu (alkaloidu v *Atropa bella Donna*). Druhé lze napodobit pomocí nikotinu obsaženém v tabáku a zvrátit pomocí d-tubocurarinu (šípového jedu jihoamerických indiánů). Dnes je známo, že podstatou této dichotomie je existence dvou zcela odlišných tříd receptorů. Muskarinové a nikotinové receptory mají kromě schopnosti vázat acetylcholin velmi málo společného [38].

Acetylcholin je syntetizován presynapticky přenesením acetátové skupiny z acetylenzymu-A na cholin pomocí enzymu cholinacetyltransferázy. Po uvolnění do synaptické štěrby je rozkládán acetylcholinesterázou na kyselinu octovou a cholin. Cholin je cholinovým transportérem přenášen zpět do presynapse, kde je použit k resyntéze acetylcholinu. Cholinergních je přibližně 10% všech neuronů [45].

Muskarinové receptory patří do skupiny metabotropních receptorů spřažených s G-proteinem a systémem druhých posílů. Rozlišujeme typy M1–M5. Receptory M 1,3,5 po aktivaci stimulují hydrolýzu fosfatidylinositolu. Receptory M 2,4 inhibují adenylátcyklázu. Donesávná platilo, že v mozku se vyskytují především M1 receptory. Výzkumy založené na novějších technologiích (vazbě radioligandů, autoradiografii, imunoprecipitaci typově specifickými protilátkami), prokázaly, že v CNS se vyskytují všechny typy. Receptory M1 dominují v kůře a hipokampu.

Činí se zodpovědnými za zprostředkování procesů učení a paměti. M4 receptory převládají v bazálních gangliích, jsou cílem neselektivního anticholinergního působení antiparkinsonik. Ve fylogeneticky starších částech mozku obou typů ubývá. Receptory M2 jsou relativně nejvíce zastoupeny v mozковém kmeni a mozečku, kde tvoří přes 80% všech muskarinových receptorů. Receptor M3 má asi 20% podíl v hipokampu. Receptor M5 je v mozku relativně nejméně četný, ale lze ho prokázat na všech etážích [14]. Na periférii nacházíme M1,2,3 receptory v gangliích autonomního nervového systému a v hladkém svalstvu.

Nikotinové receptory patří do velké rodiny ionotropních receptorů, podobně jako například serotoninové (5HT3), N-metyl-D-aspartátové (NMDA) a GABA receptory. Vazba ligandu na těchto receptorech otevírá iontový kanál, kterým v případě nikotinových receptorů proudí do buňky vápník. Nikotinové receptory můžeme dělit podle citlivosti k α -bungarotoxinu (na bungarotoxin senzitivní a non-senzitivní). Nověji je dělíme podle zastoupení podjednotek, ze kterých se receptor skládá. Podjednotky jsou řetězce aminokyselin zasahující na obě strany membrány. Receptor je složen z pěti podjednotek, které jsou uspořádány radiálně okolo centrálního iontového kanálu. Rozlišujeme osm typů alfa podjednotek ($\alpha 2$ – $\alpha 9$), tři typy beta podjednotek ($\beta 2$ – $\beta 4$), dále podjednotky γ a δ . Zastoupení alfa, beta, gama a delta řetězců otevírá další typologii. Nejlépe prozkoumanými podtypy nikotinových receptorů mozku jsou receptory $\alpha 4$ – $\beta 2$ (složené ze tří podjednotek typu $\alpha 4$ a dvou podjednotek $\beta 2$) a $\alpha 7$ receptory (složené z pěti podjednotek typu $\alpha 7$) [42]. Typ $\alpha 4$ – $\beta 2$ může být umístěn na obou stranách synapse. Ubývá

v časných stádiích Alzheimerovy demence. U kuřáků je zastoupen ve zvýšeném počtu.

Typ $\alpha 7$ je lokalizován presynapticky, je schopen stimulovat uvolňování acetylcholinu, ale i glutamátu, serotoninu, noradrenalinu, dopaminu a dalších neuromediátorů [1]. Jeho agonizací, např. nikotinem, lze normalizovat deficit evokovaných sluchových potenciálů u nemocných schizofrenií [42]. Na periférii jsou nikotinové receptory zodpovědné za přenos nervového vzruchu na příčně pruhovaný sval. Jiné typy nikotinových receptorů jsou zastoupeny v autonomních gangliích.

Cholinergní neurony mozku formují osm hlavních skupin, klasifikovaných jako Ch1-Ch8 [4]. Většina těchto skupin není zcela přesně anatomicky ohraničena. Představují spíše místní zahuštění komplexní neuronální sítě, napojené i na non-cholinergní neurony. Nejmhutnější skupinou jsou buňky nakupené v bazální oblasti teleencephala, kde rozlišujeme jádro – Nucleus Basalis Meynerti (NBM). Zahuštění v oblasti NBM má rozměry asi 14–18 mm a obsahuje kolem 200 000 převážně cholinergních neuronů (což je nejméně 10krát více než největší noradrenergické jádro – locus coeruleus). Označuje se jako NB-Ch4 komplex. V tomto komplexu rozlišujeme podoblasti anteromediální (Ch4am), anteroaterální (Ch4al), anterointermediární (Ch4ai), intermediodorsální (Ch4id), intermedioventrální (Ch4iv) a posteriorní (Ch4p). Diferenciace NB-Ch4 komplexu vykazuje evoluční trend. Nejdiferencovanější je u člověka [16].

Oblast Ch1 zaujímá Nucleus medialis septi. Oblast Ch2 tvoří neurony Nucleus verticalis habenulae diagonalis. V těsném sousedství se nachází i oblast Ch3. Neurony Ch5 a Ch6 jsou lokalizovány v rostrální části mozku kmene. Ch5 komplex přibližně odpovídá Nucleus pedunculo-pontinus. Ch6 komplex má těžiště v Nucleus tegmentalis laterodorsalis. Ch7 koresponduje s habenula medialis, Ch8 a Nucleus parabigeminalis [27].

Hlavními projekcemi Ch1-Ch2 je hipokampus, Ch3 bulbus olfactorius, Ch4 neokortex a amygdala, Ch5-Ch6 talamus, Ch7 nucleus interpeduncularis, Ch8 colliculus superior. Slabší projekce však směřují i jinam. Například všechny oblasti vysílají axony do talamu. Oblasti Ch5-Ch6 do neokortexu a extrapyramidových struktur a podobně [24, 25, 26, 43].

CHOLINERGNÍ TRANSMISE A KOGNITIVNÍ FUNKCE

Historicky nejznámější látkou blokující přenos signálu v cholinergním systému je alkaloid skopolamin obsažený v blínu černém (*Hyoscyamus niger*). V různých kulturách byl používán od středověku, například v Evropě ve formě mastí, která měla vyvolat abnormální prožitky účasti na sabatu u čarodějnic [48]. Sibiřané z oblasti Jeniseje využívali kombinace

blínu s alkoholem. Rozemletá rostlina vyluhovaná ve sklenici piva způsobila stav zmatenosti a oblužení s pocitem hrůzy. V Arábii se k podobným účelům používalo kombinace blínu s kávou. Skopolamin patří mezi nejstarší používaná psychofarmaka. Jeho příznivý sedativní účinek byl poprvé popsán Gnauckem roku 1882. Konrad v pokusu na vlastní osobě ukázal nápadnou podobnost halucinogenního a psychotropního účinku skopolaminu s klinickým obrazem halucinóz a delirií u alkoholiků. Heimann roku 1952 v autoexperimentu a v pokusech na zdravých dobrovolnících se skopolaminem v dávkách 1–1,2 mg zevrubně popsal průběh intoxikace. Všimá si, že intelektová deteriorace úzce souvisí s poruchou paměti ve smyslu snížené reprodukční schopnosti. Brichtin a Filipová podávali skopolamin dvěma neurotikům a dvěma schizofrenikům. Následně aplikovali fyzostigmin. V průběhu intoxikace se objevovala deliria a abnormní chování se syndromem připomínajícím demenci [47].

Vojtěchovský v sérii pokusů na 12 zdravých dobrovolnících popsal průběh intoxikace po podání 5 mg atropinu, 0,7 mg skopolaminu a 10 mg benaktyzinu. Nejsilnější anticholinergní účinek měl skopolamin. Z centrálních psychických účinků bylo zaznamenáno oblenění psychického tempa, zhoršení rychlosti a kontinuity intelektové výkonnosti, dyskalkulie, alterace verbálně-auditivní a vizuální paměti. U jednoho dobrovolníka se vyvinul krátký psychotický stav úspěšně zvrácený physostigminem [47].

Další, extenzivně opakované pokusy s blokátorem muskarinových receptorů skopolaminem, vedly k shrnutí klinického obrazu intoxikace pod pojmem „skopolaminová demence“. Syndrom demence je zde přechodný, plně reverzibilní odezněním intoxikace nebo podáním inhibitoru acetylcholinesterázy fyzostigminu. Vyznačuje se deficitem deklarativní paměti. Poruchou vstřípivosti, uchování a reprodukce informací a snížením pozornosti. V těžších případech se dostavuje desorientace, somatopsychická derealizace. Mohou se objevit prchavé psychotické stavy s halucinacemi a bludy.

Cholinergní neuropřenos se pravděpodobně rozhodujícím způsobem podílí na zprostředkování kvality vědomí. Tak zvaná primární úroveň vědomí, jako „kritické sebeuvědomování“ (Conscious awareness) zahrnuje uvědomování si vlastní osoby, pocitů, myšlenek a uvědomování si okolí „tady a teď“ [34]. Látky, které blokují muskarinové receptory (zejm. postsynaptické M1) jako skopolamin a pirenzepin narušují explicitní paměť (knokautují hipokampus), avšak celkový obraz změn přesahuje analogii čistě hipokampální léze při níž nacházíme relativně izolovaný deficit explicitní epizodické paměti. Pozorované změny zahrnují širší narušení kognitivních funkcí a také poruchu kritického sebeuvědomování. Jednou z otázek je, zda acetylcholin a cholinergní systém mají specifický vliv na kvalitu vědomí, nebo zda k její změně dochází sekundárně, v důsledku modulace jiných přenašečových systémů. Fyzostig-

min prodlužuje účinek acetylcholinu na synapsi. Psychostimulans d-amfetamin potencuje uvolňování a brzdí zpětné vychytávání dopaminu a noradrenalinu, bez ovlivnění cholinergního systému. Způsobuje zvýšení vigily, zkrácení reakčního času a prodlužuje křivku výkonu pozornosti. Pokud by amfetamin dokázal zvrátit skopolaminem navozené poškození vědomí, paměti a kognice, mohlo by to znamenat, že blokáda cholinergní transmisy se na zhoršení těchto parametrů podílí nespecificky, prostřednictvím narušení pozornosti a pohotovosti (reakčního času). Drachman a další autoři ukazují, že tzv. skopolaminovou demenci lze zvrátit fyzostigminem, avšak nikoli amfetaminem, což podporuje hypotézu o specifické roli cholinergního systému v zprostředkování primární úrovně vědomí a paměti [9].

Perry ve svém, podle některých redukcionistickým pojetí předestírá, že cholinergní systém může být nejdůležitějším neuromodulačním systémem v lidském mozku. Projekce cholinergních jader do talamu a neokortexu považuje za stěžejní pro kontrolu zaměřené pozornosti. Harmonická aktivita glutamatergní excitace a její cholinergní modulace může být v tomto pojetí rozhodující pro kvalitu, intenzitu a obsah vědomí [34].

Podobný kognitivní deficit jako scopolamin způsobuje i mecamylamin blokuující nikotinové receptory. Stav je obdobně možno korigovat agonistou nikotinových receptorů nikotinem [10].

Injekce excitotoxické aminokyseliny (ibotenic-acid) do hlavního cholinergního jádra, Nucleus basalis Meynerti, destruuje jak cholinergní, tak non-cholinergní neurony a vede k rozsáhlé cholinergní denervaci frontoparietálního neokortexu provázené deficitem učení paměti a pozornosti. Takto uměle navozený kognitivní deficit byl v pokusu na laboratorních zvířatech upraven implantací acetylcholin produkujících fibroblastů do neokortexu. Tento zásah zdaleka neobnovil původní cholinergní regulaci, avšak přesto došlo k zlepšení kognitivního výkonu (měřeno schopností projít vodní bludiště nebo zapamatovat si umístění skrytého odpočívadla v bazénku). Dodání acetylcholinu bylo dostačující podmínkou zlepšení [55].

Zdá se, že k pozitivnímu ovlivnění kognitivních funkcí stačí nespecifické dodání acetylcholinu do neokortexu. Podpora cholinergní aktivity ve frontoparietálním kortexu může vést k úpravě některých parametrů kognitivních funkcí bez ohledu na povahu původního postižení [5].

PŘÍMÉ FARMAKOLOGICKÉ OVLIVNĚNÍ CHOLINERGNÍ TRANSMISE

Inhibitory acetylcholinesterázy

Friedman podával donepezil 36 schizofrenním pacientům v remisi při udržovací léčbě risperido-

nem. V dvojité slepé, placebem kontrolované, 12 týdnů trvající studii 5 ani 10 mg donepezilu denně, jako přídatná léčba k udržovací léčbě risperidone, neprokázalo významné zlepšení proti placebo v žádném parametru kognitivního výkonu. Autor v diskusi uvažuje o možném vlivu desenzitizace nikotinových receptorů nikotinem (většina dobrovolníků byli kuřáci). Receptory mohly být refrakterní vůči agonistické aktivitě donepezilu. Navrhuje studii s alostericky potencujícími ligandy senzitivujícími nikotinové receptory [15].

Buchanan a kol. podávali donepezil šestnácti schizofrenním pacientům v remisi při udržovací léčbě olanzapinem. V otevřené pilotní studii zaznamenali zlepšení paměti v parametrech verbální a vizuální reprodukce a v rychlosti zpracování testů [7].

Tugal a kol. uspořádali dvojité slepou, placebem kontrolovanou cross-over studii v níž podával 5 mg donepezilu 12 schizofrenním pacientům na udržovací léčbě konvenčními antipsychotiky. S výjimkou pozitivního ovlivnění Figural memory test (subtest revidované verze Wechsler Memory Scale, WMS-R) nebyly v jedenáctitestové kognitivní baterii zachyceny významné změny. V diskusi autoři shrnují, že desenzitizace nikotinových receptorů u kuřáků a nízké dávkování donepezilu se mohly podílet na negativních výsledcích [46].

Nahas a kol. podávali donepezil v dvojité slepé, placebem kontrolované pilotní studii, do níž bylo zahrnuto šest dobrovolníků s diagnózou schizofrenie. Pacienti byli stabilizováni na konstantní dávce atypického antipsychotika. Během dvanáctitýdenního sledování byli zúčastnění opakovaně vyšetřeni Testem slovní plynulosti, za současné kontroly mozkové aktivity, funkční magnetickou rezonancí. Přidání donepezilu způsobilo „normalizaci“ původní hypofunkce frontálního laloku a gyrus cinguli. Jedinci užívající aktivní látku se lišili proti vyšetření před přidáním donepezilu a lišili se i od skupiny dostávající placebo [28].

Pacientovi se schizoafektivní poruchou podávali donepezil za dvojité slepých podmínek Risch a kol. Po přidání donepezilu k stabilní dávce olanzapinu bylo zaznamenáno zlepšení v kognitivních testech a také zvýšení aktivity v prefrontálním kortexu a bazálních gangliích, měřeno funkční magnetickou rezonancí [39].

Graaf a kol. podávali schizofrenním pacientům rivastigmin. Jednalo se o pilotní, otevřenou studii, zahrnující pouze 8 subjektů v remisi psychózy. V administrované kognitivní baterii byly pozitivně ovlivněny výsledky v Continuous Performance Test – CPT [17]. Práce je zatížena řadou metodologických nedostatků.

27 schizofrenních pacientů s neurokognitivním deficitem dostávalo v otevřeném sledování klozapin nebo olanzapin a 3 mg rivastigminu denně. 16 subjektů se zlepšilo v pozornosti, paměti, „problem-solving ability“, v sociálním a odborném fungování.

Sedm se výrazně zlepšilo v motivaci a postřehu-pohotovosti (alertness). Ve čtyřech případech bylo sledování předčasně ukončeno pro nedostatečný efekt [21].

PREKURZORY ACETYLCHOLINU

Samotný acetylcholin je neúčinný pro krátký biologický poločas. Sójové lecitinu a fosfatidylcholin po požití pomalu uvolňují cholin, který je jednak selektivním agonistou alfa 7-nikotinových receptorů, ale hlavně prekurzor tvorby acetylcholinu. V praxi by bylo nutno podávat desítky gramů lecitinu denně.

AGONISTÉ NIKOTINOVÝCH RECEPTORŮ

Nikotin

Množství studií na zvířecích modelech i na lidech nalezlo zlepšení pozornosti, paměti a učení po nikotinu. Ale existují také studie, které podobný účinek neprokázaly. Jiné studie našly kognitivní deficit u kuřáků, kterým bylo zabráněno v přístupu k nikotinu [3, 54, 35, 11, 19].

Akutní, nikotinem indukovanou facilitaci kognitivních funkcí u člověka, našli Anderson a Post [2], Houston a kol. [20], Wesnes a Warburton [51], Peeke [32], Warburton a kol. [49], West a Hack [52], Warburton [50] a další.

Většina studií byla prováděna bez ohledu na kuřáctví cigaret u zkoumaných subjektů, což částečně znehodnocuje výsledky. Populace kuřáků představuje určitý výběr. Psychobiologické odlišnosti proti nekuřácké populaci mohou vést k započetí a přetrvání závislosti právě u těchto jedinců. Akutní efekt nikotinu u kuřáků může být díky minulé chronické expozici nikotinu jiný než u nekuřáků. Kuřáci také obvykle pokračují v kouření i během studie, což znemožňuje kontrolovanou administraci nikotinu. Proto jsou cennější studie zohledňující kuřáctví, resp. rozlišující akutní a chronickou aplikaci nikotinu.

Někteří autoři se snažili rozlišit, nakolik je zlepšená výkonnost po kouření způsobena odstraněním „kognitivního deficitu“ u deprivovaných kuřáků, tj. u kuřáků, kterým bylo dočasně zabráněno v příjmu nikotinu.

Srovnání nekuřáků, deprivovaných kuřáků (několik hodin před testem jim bylo zabráněno kouřit), a nedeprivovaných kuřáků dopadlo ve prospěch třetí skupiny, u níž byl pokles kognitivního výkonu v čase významně oddálen. Zlepšení v komplexním testu detekce signálu bylo způsobeno jednak zvýšeným počtem správných reakcí, jednak zvýšeným pracovním tempem. Nejednalo se tedy o zrychlení na úkor chybovosti či naopak. Nekuřáci a deprivovaní kuřáci se ve výsledcích testů nelišili [51].

Kouření cigaret zlepšilo vybavování z krátkodobé slovní paměti [32]. Zlepšení krátkodobé paměti

po nikotinu bylo nalezeno také ve studii Warburtona a kol. [49].

Administrace nikotinu zlepšuje výkon ve Stroopově testu [51, 36]. Zejména se zkracuje čas jmenování barev slov na tabuli č. III, kde je proband rozptylován interferujícím irelevantním podnětem (má jmenovat barvu inkoustu, jíž je slovo napsáno, avšak slova samotná vyjadřují názvy jiných barev). Rychlost čtení není ovlivněna. Autoři uzavírají, že tyto nálezy mohou být odrazem efektu nikotinu na zlepšení selektivní pozornosti. Efekt je patrný až po opakovaném testování. Kuřáci se rychleji zlepšují. Může to být analogií rychlejšího učení či adaptace, která probíhá tak, že subjekt rychleji zpracovává informace nebo je efektivněji odděluje od šumu.

Opačný efekt byl popsán během odnětí nikotinu kuřákům. Jedním z příznaků je snížená pozornost. Po 24hodinové deprivaci kouření byl nalezen vyšší počet chyb v testu vigily u kuřáků [19].

Výbavnost paměti byla lepší u kuřáků po vykouření cigarety obsahující nikotin ve srovnání s kuřáky po vykouření cigarety bez obsahu nikotinu. Tento efekt byl patrný i u příležitostných kuřáků, což naznačuje, že není způsoben pouze potlačením abstinence stavu u kuřáků [52].

U chronického podávání nikotinu se v animálních modelech zjistil oddálený nástup prokognitivního účinku (2 týdny po zahájení administrace) a přetrvávání efektu několik týdnů po odnětí nikotinu. Koresponduje to s oddáleným zvýšením četnosti nikotinových receptorů (up-regulací) v různých oblastech mozku, včetně šedé kůry a striata, a s přetrváváním tohoto stavu po několik týdnů po odnětí nikotinu [13].

Infuze nikotinu v dávce 0,25 mikg/kg/min. významně zlepšila výkon v testech slovní reprodukce u pacientů s Alzheimerovou demencí [29, 30]. Subkutánní injekce nikotinu v dávce 0,4–0,5 mg/kg pacientům s Alzheimerovou demencí způsobila významné, na dávce závislé zlepšení pozornosti při zpracování informací. Neovlivnila výsledek testů krátkodobé paměti při opakování číselných řad [40]. Autoři spekulují s možností podávat nikotin dlouhodobě ve formě náplastí, zejména v kombinaci s blokátory acetylcholinesterázy.

Thiamin

Thiamin se váže reverzibilně na nikotinové receptory a může vykazovat anticholinesterázovou aktivitu [12]. Několik studií uvádí mírný pozitivní efekt vysokých dávek thiaminu (3–8 g/D, p.o.) u demence Alzheimerova typu [6, 23].

13 zdravých dobrovolníků (6 žen, průměrného věku 30 let) podstoupilo randomizovanou, dvojité slepou studii s jednorázovou aplikací 5 gramů thiaminu nebo placebo. Za 1,5 hodiny jim byl intramuskulárně aplikován skopolamin v dávce 0,007 mg/kg. Testy byly provedeny před aplikací farmak a 1,5 hodiny po aplikaci skopolaminu.

Sledovanými parametry byly P3 – závislý potenciál (P3 Event-related potential record), tj. P3 latence, P3 amplituda, spektrální analýza EEG, reprodukce příběhu (story free recall percentage). Výsledky ukázaly, že P3 latence po placebo/skopolaminu (p/s) byla významně delší než po thiaminu/skopolaminu (t/s). P3 amplituda po p/s byla nižší než při baseline. Amplituda P3 po t/s měla pouze nevýznamnou tendenci k oploštění. V EEG byly po p/s významně více tangovány alfa-vlny ve srovnání se záznamy po t/s. Záznam po t/s se nelišil proti baseline. Reprodukce příběhu byla významně horší u p/s než u t/s. V obou případech významně horší než při baseline. Závěrem autoři konstatují, že kognitivní efekt anticholinergika skopolaminu byl částečně zvrácen jednorázovou, vysokou (5 gramů) dávkou thiaminu a že běžně doporučované dávkování thiaminu 100 mg/D u Wernicke-Korsakova syndromu je nízké k vyvolání klinického účinku [23].

AGONISTÉ MUSKARINOVÝCH RECEPTORŮ

Arecolin

Od Indie až po Tichomoří a Jižní Ameriku je nejméně 2000 let rozšířeno žvýkání betelových svitků. Betelový svitek je kousek ořechu z arekové palmy (*Areca catechu*) smíchaný s trochou vápna a zabalený v listu rostliny betele (*Piper betle*). Za psychotropní účinky odpovídá hlavně ořech arekové palmy. Jedním z devíti alkaloidů v něm obsažených je arekolin. Arekolin prostupuje hematoencefalickou bariérou a má schopnost parciálně agonizovat muskarinové receptory.

Sullivan rozdělil skupinu 70 schizofrenních pacientů pocházejících ze souostroví Palau v Mikronézii na ty, kteří pravidelně žvýkali betel, a na část nežvýkající. „Žvýkači betele“ měli významně nižší skóre v pozitivních i negativních škálách PANSS. Rozdíl byl nejmarkantnější u pacientů neléčených antipsychotiky, zřejmě eliminací jejich anticholinergních nežádoucích účinků. V diskusi autor povzbuzuje k dalším výzkumům s cholinomimetiky v léčbě schizofrenie [44].

Xanomelin

Specificky agonizuje postsynaptické muskarinové M1/4 receptory. Prostřednictvím M4 receptorů snižuje pálení (firing) dopaminergních neuronů v mezokortikolimbické oblasti. Prostřednictvím M1 receptorů naopak zvyšuje koncentraci extracelulárního dopaminu a expresi c-fos v kůře. Ve vyšších dávkách imituje účinek klasických antipsychotik na pozitivní příznaky a účinek nových antipsychotik na hypofrontalitu [8]. Jinou látkou s obdobným mechanismem působení je oxotremorin, který je však na rozdíl od xanomelinu zatížen množstvím nežádoucích účinků.

JINÉ FARMAKOLOGICKÉ INTERVENCE S PROKOGNITIVNÍM ÚČINKEM

Noradrenergní: Alfa-2 agonista klonidin se jeví nevhodným pro neselektivní účinek, hypotenzi, sedaci. Perspektivnější může být selektivní alfa-2a agonista guanfacin. Dvojitě slepá placebem kontrolovaná 4týdenní studie u 40 dobrovolníků s diagnózou schizofrenie prokázala, že pokud pokusné osoby dostávaly 2mg guanfacinu denně současně s Risperidonem, významně se zlepšily v některých testech kognitivního výkonu (Serial verbal learning, Continuous performance test, Trial making test, Spatial working memory task). Neuroleptický status ovlivňoval výsledek. Pacienti na typických NL se nezlepšili [15].

Dopaminergní: amfetamin a pergolid jsou smíšené D1, D2 agonisté. Otevřeně čtyřtýdenní sledování pacientů se schizofrenií rozdělených náhodně do skupin s amfetaminem (30 mg/D), pergolidem, guanfacinem našlo zlepšení pozornosti a verbálního učení u všech skupin. Autoři uzavírají, že kognitivního posílení lze dosáhnout dopaminergními (amfetamin, pergolid) i noradrenergními (guanfacin) látkami (materiály APA M. Goodman a kol., 2002).

Stimulace glutamátergních AMPA receptorů ampakiny

Eicosapentaenová kyselina (omega-3 fatty acid, eicosapentaenoic acid, EPA) 3mg denně nebyla účinná v randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované, 16týdenní studii zahrnující 87 pacientů s dg. schizofrenie a schizoafektivní poruchy. Jednalo se o relativně farmakorezistentní pacienty s významnými reziduálními příznaky při adekvátní farmakoterapii. EPA neovlivnila PANSS, celkový klinický dojem ani výsledky v kognitivních testech. Kognitivní testy byly prováděny na začátku a na konci studie, klinické baterie 1., 2., 4., 8., 12., 16. týden (materiály APA, W. S. Fenton a kol., 2002).

Eicosapentaenová kyselina byla použita také v 12 týdnů trvající randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii. Do studie bylo zahrnuto 40 farmakorezistentních schizofrenních pacientů, u nichž persistovaly symptomy schizofrenie po šesti měsících stabilní antipsychotické medikace. K antipsychotiku bylo přidáno 3 mg/D EPA nebo placebo. Statisticky významné redukce celkového skóre PANSS bylo dosaženo ve 12. týdnu. Také dyskineze, měřené ESRS škálou, byly významně redukovány. Analýza kovariance naznačila, že redukce PANSS mohla být zčásti vysvětlena redukcí ESRS. Autoři uzavírají, že EPA může být efektivní, bezpečnou a dobře tolerovanou přídatnou léčbou schizofrenie (R. A. Emsley a kol., abstrakt, XI biennial winter workshop on schizophrenia, Davos, Feb–Mar 2002).

Passani a Blandina shrnují důkazy o vlivu aktivační H3 receptorů histaminem na pokles cholinerg-

gního tonu ve frontální kůře a hipokampu. Blokáda H3 receptorů selektivním H3 antagonistou tioperamidem cholinergní tonus zvyšuje. Podpůrný vliv na cholinergní tonus má také 5-HT3 agonista ondasetron. H3 a 5-HT3 receptory jsou proto potenciálními cíli farmakologické intervence. Podávání tioperamidu, ale také 5-HT3 agonisty ondasetronu, může být potenciální korektivní terapií kognitivního deficitu vycházejícího z cholinergní hypofunkce [31].

Parciální inhibitory GABAergního systému

Je známo, že acetylcholinergní systém je tonicky inhibován GABAergním systémem. Proto jsou hledány jeho parciální blokátory, které by odtlumily toto inhibiční působení. Patří mezi ně beta-karboliny [22].

Nervový růstový faktor (NGF): Bylo prokázáno, že NGF je nepostradatelný pro diferenciaci a přežití cholinergních neuronů CNS [10, 53]. V animálních modelech jeho podávání zlepšuje na věku závislou cholinergní hypofunkci, obnovuje aktivitu cholinacetyltransferázy a zmírňuje úbytek paměti.

Čtrnáctidenní série infuzí NGF aplikovaná do pravé postranní komory normalizovala cholinergní hypofunkci u starých krys. Extracelulární hladiny acetylcholinu v parietálním kortexu a hipokampu byly na počátku o třetinu nižší než u kontrolní skupiny mladých krys. Vyrovnání cholinergní aktivity bylo provázáno vyrovnáním schopnosti učení v testu rozpoznávání předmětů (Object-recognition test). Výkon v diskriminaci známých a nových objektů se obnovil do úrovně jaké dosahovaly mladé kontroly. Kontrolní skupina starých jedinců, kteří dostávali intraventrikulárně Cytochrom C, se nezlepšila [41].

ZÁVĚR

Redukce M1 receptorů nacházená post mortem byla nedávno u schizofrenních pacientů potvrzena také in vivo [37]. Perl a kol. navíc našli snížené hladiny mRNA kódující alfa 7 nikotinové receptory v lymfocytech periferní krve [33]. Rozdíl byl nezávislý na podávání neuroleptik a kuřáctví. Byl tak robustní, že ho považují za spolehlivý periferní biologický marker onemocnění. Jiné studie však hovoří spíše proti cholinergní povaze kognitivního deficitu schizofrenie [18].

Zda je „dementia praecox“ také cholinergní demencí nebo jen výsledným dysfunkčním stavem, v jehož patofyziologii má cholinergní systém dílčí význam, je důležitou otázkou. Její rozřešení však nemusí být úhelným kamenem užitečnosti podávání cholinomimetik. Data totiž naznačují, že cholinomimetika by mohla posílením cholinergně zprostředkovaných dějů ve frontoparietálním kortexu redukovat kognitivní deficit bez ohledu na jeho hlubší příčiny. Mohla by také minimalizovat anticholinergní nežádoucí účinky antipsychotik, včetně kognitivních, a snižovat craving kuřácký. Hypoteticky lze očekávat jiné nežádoucí účinky, např. riziko zvýraznění parkinsonských projevů.

Poděkování:

Děkuji docentu Vojtěchovskému za možnost seznámit se s jeho habilitační prací. Děkuji profesoru Libigerovi a primáři Tůmovi za odborné vedení a připomínky k článku.

Podpořeno grantem IGA MZ č. NF 6753-3/2001.

LITERATURA

1. Alkondon, M., Maelicka, A., Albuquerque, E.: Diversity of nicotinic acetylcholine receptors in rat brain: bungarotoxin-sensitive nicotinic receptors in olfactory bulb neurons and presynaptic modulation of glutamate release. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 278, 1996, pp. 1460–1471.
2. Andersson, K., Post, B.: Effects of cigarette smoking on verbal note learning and physiological arousal. *Scand. J. Psychol.*, 15, 1974, pp. 263–267.
3. Andersson, K., Hockey, G. R. J.: Effects of cigarette smoking on incidental memory. *Psychopharmacology*, 52, 1977, pp. 223–226.
4. Avoli, M., Reader, T. A., Dykes, R. W.: Neurotransmitters and cortical function. New York, Plenum Press, 1988, pp. 237–260.
5. Björklund, A., Dunnett, S. B.: Acetylcholine revisited. *Nature*, 375, 1995, p. 446.
6. Blass, J. P., Gleason, P., Brush, D.: Thiamine and Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, 45, 1988, pp. 833–835.
7. Buchanan, R. W., Summerfelt, A., Tek, C., Gold, J.: An open-labeled trial of adjunctive Donepezil for cognitive impairments in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 59, 2003, pp. 29–33.
8. Bymaster, F. P., Felder, C., Ahmed, S., McKinzie, D.: Muscarinic receptors as a target for drugs treating schizophrenia. *Curr. Drug. Target CNS Neurol., Disord.*, 1, 2002, pp. 163–81.
9. Drachman, D. A.: Memory and cognitive function in man: Does the colinergic system have a specific role? *Neurology*, 27, 1977, pp. 783–790.
10. Dreyfus, C. F.: Effects of nerve growth factor on cholinergic brain neurons. *Trends Pharmacol. Sci.*, 10, 1989, pp. 145–149.
11. Dunne, M. P., MacDonald, D., Hartley, L. R.: The effects of nicotine upon memory and problem solving performance. *Physiol Behav.*, 37, 1986, pp. 849–854.
12. Eder, L., Hirt, L., Dunant, Y.: Thiamine and cholinergic transmission at electric organ of torpedo. *J. Neurochem.*, 35, 1980, pp. 12781–12790.
13. Edward, D. L.: Nicotinic systems and cognitive function. *Psychopharmacology*, 108, 1992, pp. 417–431.
14. Ehlert, F. J., Roeske, W. R., Yamamura, H. I.: Molecular biology, pharmacology and brain distribution of subtypes of the muscarinic receptor. *Psychopharmacology – The Fourth Generation of Progress*. Published, 2000. ACNP website: www.acnp.org.
15. Friedman, J. L., Adler, D. N., Howanitz, E., Harvey, P. D., Brenner, G., Temporini, H., White, L., Parrella, M., Davis, K. L.: A double blind placebo controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone for the cogni-

- tive impairment of schizophrenia (Abstrakt). *Schizophrenia Res.*, 53 (Suppl. 3), 2002, p. 9.
16. Gorry, J. D.: Studies on the comparative anatomy of the ganglion basale of Meynert. *Acta Anat (Basel)*, 55, 1963, pp. 51–104.
 17. Graaf, K. M., Loonen, A. J. M., Hovens, J. E.: Pilot study of the effects of rivastigmine in schizophrenia. Poster ECNP, Praha, 9, 2003.
 18. Haroutunian, V., Davidson, M., Kanof, P. D., Perl, D. P., Powchik, P., McCrystal, J., Purohit, D. P., Bierer, L. M., Davis, K. L.: Cortical cholinergic markers in schizophrenia. *Schizophrenia Res.*, 12, 1994, pp. 137–144.
 19. Hatsukami, D., Fletcher, L., Morgan, S., Keenan, R., Amble, P.: The effects of varying cigarette deprivation duration on cognitive and performance tasks. *J. Subst. Abuse*, 1, 1989, pp. 407–416.
 20. Houston, J. P., Schneider, N. G., Jarvik, M. E.: Effects of smoking on free recall and organization. *Am. J. Psychiatry*, 135, 1978, pp. 220–222.
 21. Hussain, M. Z., Chaudhry, Z. A., Hussain, S.: Rivastigmine tartrate in neurocognitive deficits in schizophrenia patients treated with clozapine. Abstract, 155th Annual Meeting APA, 2002.
 22. Jiráček, R.: Farmakoterapie kognitivních funkcí u demencei se zaměřením na Alzheimerovu chorobu – současné možnosti a perspektivy. *Remedia* 7, 1997, pp. 92–96.
 23. Meador, K. J., Nichols, M. E., Franke, P.: Evidence for a central cholinergic effect of high-dose thiamine. *Ann Neurol.*, 34, 1993, pp. 724–727.
 24. Mesulam, M. M., Geula, C., Bothwell, M. A.: Human reticular formation: cholinergic neurons of the pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei and some cytochemical comparisons to the forebrain cholinergic neurons. *J. Comp. Neurol.*, 281, 1989, pp. 611–633.
 25. Mesulam, M. M.: Large neurocognitive networks and distributed processing for attention, language and memory. *Ann. Neurol.*, 28, 1990, pp. 597–613.
 26. Mesulam, M. M., Mash, D., Hersh, L.: Cholinergic innervation of the human striatum, globus pallidus, subthalamic nucleus, substantia nigra and red nucleus. *J. Comp. Neurol.*, 323, 1992, pp. 252–268.
 27. Mesulam, M. M.: Structure and function of cholinergic pathways in the cerebral cortex, limbic system, basal ganglia and thalamus of the human brain. *Psychopharmacology – The Fourth Generation of Progress*. Published, 2000. ACNP website: www.acnp.org.
 28. Nahas, Z., George, M. S., Horner, M. D., Markowitz, J. S., Li, X., Owens, S. D., Mc-Gurk, S., De Vane, L., Risch, S. C.: Augmenting atypical antipsychotics with a cognitive enhancer (donepezil) improves regional brain activity in schizophrenia patients: a pilot double-blind placebo controlled BOLD fMRI study. *Neurocase*, 9, 2003, pp. 274–82.
 29. Newhouse, P. A., Sunderland, T., Tariot, P., Blumhardt, C., Weingartner, H., Mellow, W.: Intravenous nicotine in Alzheimer's disease: a pilot study. *Psychopharmacology*, 95, 1988, pp. 171–175.
 30. Newhouse, P., Sunderland, T., Tariot, P., Blumhardt, C., Weingartner, H., Mellow, W.: Intravenous nicotine in Alzheimer's disease: a pilot study. *Psychopharmacology*, 95, 1988, pp. 171–175.
 31. Passani, M. B., Blandina, P.: Cognitive implications for H3 and R-HT3 receptor modulation of cortical cholinergic function: a parallel story. *Exp. Clin. Pharmacol.*, 20, 1998, pp. 725–733.
 32. Peeke, S. C., Peeke, H. V. S.: Attention, memory, and cigarette smoking. *Psychopharmacology*, 84, 1984, pp. 205–216.
 33. Perl, O., Ilani, T., Strous, R. D., Lapidus, R., Fuchs, S.: The alpha7 nicotinic acetylcholine receptor in schizophrenia: decreased mRNA levels in peripheral blood lymphocytes. *Faseb. J.*, 17, 2003, pp. 1948–1950.
 34. Perry, E., Walker, M., Grace, J., Perry, R.: Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends Neurosci.*, 22, 1999, pp. 542–543.
 35. Peters, R., McGee, R.: Cigarette smoking and state-dependent learning. *Psychopharmacology*, 76, 1982, pp. 232–235.
 36. Provost, S. C., Woodward, R.: Effects of nicotine gum on repeated administration of the Stroop test. *Psychopharmacology*, 104, 1991, pp. 536–540.
 37. Raedler, T. J., Knable, M. B., Jones, D. W., Urbina, R. A., Gorey, J. G., Lee, K. S., Coppola, R., Weinberger, D. R.: In vivo determination of muscarinic acetylcholine receptor availability in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 160, 2003, pp. 118–127.
 38. Richelson, E.: Cholinergic transduction. *Psychopharmacology – The Fourth Generation of Progress*. Published, 2000. ACNP website: www.acnp.org.
 39. Risch, S. C., McGurk, S., Horner, M. D., Nahas, Z., Owens, S. D., Molloy, M., Christie, S., Markowitz, J. S., De Vane, C. L., Mihtzer, J., George, M. S.: A double-blind placebo-controlled case study of the use of donepezil to improve cognition in a schizoaffective disorder patient: functional MRI correlates. *Neurocase*, 7, 2001, pp. 105–110.
 40. Sahakian, B. J., Jones, G., Levy, R., Gray, J., Warburton, D.: The effects of nicotine on attention, information processing, and short-term memory in patients with dementia of the Alzheimer type. *Br. J. Psychiatry*, 154, 1989, pp. 797–800.
 41. Scali, C., Fiorella, C., Pazzagli, M.: Nerve growth factor increases extracellular acetylcholine levels in the perietal cortex and hippocampus of aged rats and restores object recognition. *Neuroscience Letters*, 170, 1994, pp. 117–120.
 42. Stahl, S. M.: Paying attention to your acetylcholine, pt 1: Structural organization of nicotinic receptors. *J. Clin. Psychiatry*, 61, 2000, pp. 547–548.
 43. Steriade, M., Biesold, D.: Brain cholinergic systems. Oxford University Press, New York, 1990, pp. 65–119.
 44. Sullivan, R. J.: Effects of chewing betel nut (*Areca catechu*) on the symptoms of people with schizophrenia in Palau, Micronesia. *The British Journal of Psychiatry*, 177, 2000, pp. 174–178.
 45. Švestka, J.: Neurotransmitery – monoaminy a acetylcholin. V. Höschl, C., Libiger, J., Švestka, J.: *Psychiatrie*, Praha, 2002, p. 102.
 46. Tual, N., Yazc, K. M., Yacolu, A. E.: A double-blind, placebo controlled, cross-over trial of adjunctive donepezil for cognitive impairment in schizophrenia. Poster, ECNP, Praha, 9, 2003.
 47. Vojtěchovský, M.: Psychofarmakologie centrálního cholinergního systému u zdravých dobrovolníků a alkoholiků. Habilitační práce, Praha, 1968, s. 26–30, 40, 63–64.
 48. Vondráček, V.: *Klinická toxikologie*. Praha, 1958.
 49. Warburton, D. M., Wesnes, K., Shergold, K., James, M.: Facilitation of learning and state dependency with nicotine. *Psychopharmacology*, 89, 1986, pp. 55–59.
 50. Warburton, D. M.: Nicotine as a cognitive enhancer. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 16, 1992, pp. 181–191.
 51. Wesnes, K., Warburton, D. M.: Smoking, nicotine and human performance. *Pharmacol. Ther.*, 21, 1983, pp. 131–147.
 52. West, R., Hack, S.: Effect of cigarettes on memory search and subjective ratings. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 38, 1991, pp. 281–286.
 53. Whittemore, S. R., Seiger, A.: The expression, localization and functional significance of B-nerve growth factor in the central nervous system. *Brain Res. Rev.*, 1987, 12, pp. 439–464.
 54. Williams, D. G.: Effects of cigarette smoking on immediate memory and performance in different kinds of smokers. *Br. J. Psychol.*, 71, 1980, pp. 83–90.
 55. Winkler, J., Suhr, S. T., Gage, F. H.: Essential role of neocortical acetylcholine in spatial memory. *Nature*, 375, 1995, pp. 484–487.

Dodáno redakci: 9. 8. 2004

Po skončení recenzního řízení: 13. 9. 2004

MUDr. Mgr. Marek Pérez
Na Dolním Poli 12
746 01 Opava
e-mail: prim.psychiatrie@nsphav.cz

MUDr. Peréz

Od: EUROPEAN PSYCHIATRY [europsy@free.fr]

Odesláno: 11. září 2005 20:01

Komu: 'MUDr. Peréz'

Předmět: EUROPEAN PSYCHIATRY - EP 1891

EUROPEAN PSYCHIATRY

The Journal of the Association of European Psychiatrists
europsy@free.fr

Editors

Sophia Frangou

s.frangou@iop.kcl.ac.uk

Philip Gorwood

philip.gorwood@lmr.ap-hop-paris.fr

Reinhard Heun

r.heun@bham.ac.uk

Conc. Acetylcholinesterase inhibitor donepezil in the treatment of cognitive deficit in schizophrenia. Subanalysis

Dear Dr Perez,

Thank you for sending us your above mentioned article.

This article has been assigned **the tracking number EP 1891**, use this number on all subsequent correspondence regarding this manuscript.

Yours sincerely,

The Editors

P.S. Please note that since January 2005 the new Editors of European Psychiatry are Prof. S. Frangou, Prof. Ph. Gorwood and Prof. R. Heun. All correspondence and submitted articles should be now sent via e-mail to : europsy@free.fr

The Editorial Office
EUROPEAN PSYCHIATRY

11.9.2005

MUDr. Peréz

Od: MUDr. Peréz [prim.psychiatrie@nsphav.cz]
Odesláno: 10. dubna 2006 3:52
Komu: Ivan Tůma
Předmět: FW: Your submission to European Psychiatry

-----Original Message-----

From: S.Frangou@iop.kcl.ac.uk [mailto:S.Frangou@iop.kcl.ac.uk]
Sent: Monday, April 10, 2006 2:35 AM
Subject: Your submission to European Psychiatry

Dear Colleague

As you may know European Psychiatry has moved to full electronic submission in October 2005 (<http://ees.elsevier.com/eurpsy>). During that time we also underwent a complete restructuring of our editorial office. In the last few months we have become aware that during this transition period a number of authors were not notified of the outcome of their submissions. We are terribly sorry about this and we apologise for the frustration it has caused many of you. The success of our journal depends on excellent submissions such as yours and we value all contributions even though we cannot accept all of them.

This e-mail is to confirm that your paper **has been accepted for publication in European Psychiatry** following consideration by the editorial office. If you have already been notified of this then we apologise for the duplication of information.

We are looking forward to further submissions from your group. The new electronic submission system allows you to track your paper throughout the entire process and similar instances of miscommunication will be avoided. Your papers will not be tracked electronically as they were the last ones submitted in the old system. Please note that at present there is an **8-9 month delay between acceptance and publication**. Dr. Reinhard Heun is responsible for planning the journal's individual issues and any queries regarding publication dates should be addressed to him at <r.heun@bham.ac.uk>

With our best wishes

Sophia Frangou
Editor
(on behalf of the editorial team of European Psychiatry)

Sophia Frangou, MD, PhD
Head
Section of Neurobiology of Psychosis
Sub-Dean
Institute of Psychiatry
De Crespigny Park
London
SE5 8AF
UK

10.4.2006

Title: Acetylcholinesterase inhibitor donepezil in the treatment of cognitive deficit in schizophrenia. Subanalysis of the active branch from czech extended double blind study.

Authors:

Marek Pérez, Department of Psychiatry, Havířov hospital. Charles University, Prague, Hradec Králové Faculty of Medicine.

Ivan Tůma, Department of Psychiatry, University Hospital Hradec Králové, Charles University, Prague, Hradec Králové Faculty of Medicine.

Oldřich Pytela, University of Pardubice, Faculty of Chemical Technology.

Eva Kadlecová, Psychiatric department in Písek, Czech Republic.

Markéta Zemanová, Psychiatric hospital in Havlíčkův Brod, Czech Republic.

Zuzana Lenderová, University hospital Hradec Králové.

Number of words: 1614 (not including Literature, Summary, Key words)

Type of article: Short communication

Correspondence address: Marek Pérez, Na Dolním Poli 12, Opava, 746 01, Czech Republic

Tel.: 00420606771701

Fax: 00420596491194

E-mail: prim.psychiatrie@nsphav.cz

Summary: The article mentions the conclusions of most evidential works investigating donepezil in the treatment of cognitive deficit in schizophrenia. It focuses on an analysis of a sub-group of 20 patients receiving treatment of the donepezil in an extended Czech double-blind placebo controlled study.

Keywords: Schizophrenia; Cognitive deficit; Acetylcholinesterase Inhibitors; AChEi; Donepezil.

1 Introduction

A range of encouraging case reports and open pilot studies indicate that AChEi could be beneficial for the treatment of cognitive dysfunction in schizophrenia [3]. On the other hand, double-blind trials conducted on this subject matter are inconclusive.

Friedman et al. tested donepezil 5mg and 10 mg as an adjunctive treatment to risperidone in a group of 36 schizophrenic patients. In this double-blind, placebo controlled trial conducted over the course of 12 weeks no significant changes in the parameters of cognitive functions were found [1]. Tůma et al. conducted an analogically organised trial independent of Friedman. On a group of 28 patients the trial did not demonstrate any difference in the effectiveness of donepezil and a placebo in influencing cognitive deficit in schizophrenia [6]. Tugal et al., in a double-blind, placebo controlled, cross-over trial on 12 schizophrenic patients conducted over a period of 12 weeks found no effect of 5mg donepezil on cognitive performance [5]. Rish et al. [4] and Nahas et al. used fMRI to measure cortical activity during administration of a verbal fluency test. Nahas et al. reported that in sample of 6 schizophrenic patients the fMRI measured activity of the frontal lobes and gyrus cinguli was higher in the subjects receiving donepezil than in the subjects receiving a placebo [2].

2 Subjects and methods

The entry criteria of the trial were a diagnosis of schizophrenia, age of 18-50 years, monotherapy by stable dosage of risperidon within the range of 2-5mg daily and 4 weeks' remission of illness. The exclusion criteria were first episode of schizophrenia, other psychiatric diagnosis, physical illness requiring pharmacotherapy, electro-convulsive therapy within the last 6 months, application of a long-acting antipsychotic drug within the last 3 months, sensory disorder, relapse of schizophrenia, obstructive lung disease, bronchial asthma and the requirement for application of concomitant drugs other than those permitted in the protocol of the trial.

All the included patients were treated with a stable dose of risperidon within the range of 2-5mg daily. Zolpidem and klonazepam were permitted as concomitant medication. Application of zolpidem for insomnia was permitted up to the amount of 10mg daily, three days consecutively, a maximum of 14x up to the second examination and 28x up to the end of monitoring (day 112). Application of klonazepam was permitted up to a maximum amount of 2mg daily, up to a maximum cumulative dose of 28mg over the course of the first 4 weeks and 70mg up to the end of monitoring. Application of both of these additional substances was prohibited the evening or morning before a planned examination.

Donepezil was titrated to 10mg. Up to the 28th day 5mg was applied in the evening. From the 29th day the dose was increased to 10mg in the evening.

The subjects in the trial were examined 3x (on day 0, day 84 and day 112). Extrapyramidal side effects were evaluated on a Simpson-Angus scale (Simpson-Angus Rating Scale for Extrapyramidal Side Effect, SA) and a Barnes scale (Barnes Akathisia Rating Scale, BAS). Psychopathology was evaluated

on the PANSS scale (Positive and Negative Symptom Scale) and the CGI scale (Clinical Global Impression).

A neuropsychological battery for evaluation of cognitive performance comprised the following tests: Sub-tests Logical memory and Verbal pair association from Weschler's Memory Scale (WMS-III), Category Fluency Test (CFT), Rey-Osterrieth test (Complex Figure Test, CFT), Trail Making Test part A (TMT-A), Stroop's test (Colour Word Test), Tower of Hanoi (TOH), Wisconsin Card Sorting Test (WCST, computerised version) and Numeric Square.

The calculations covered determination of average values, standard deviations, pair t-tests and simple analysis of variation. Relative order of cognitive performance was calculated as an average value of order in all cognitive tests. Following determination of the relative order of cognitive performance and determination of the change of order towards the end of monitoring, the relationship of the order (change of order) to demographic and psychopathological characteristics was tested using multiple linear regressions.

3 Results

20 patients received donepezil. Paranoid schizophrenia had been diagnosed in 17 of the patients, undifferentiated schizophrenia had been diagnosed in 2 cases and residual schizophrenia had been diagnosed in 1 patient. The group was composed of 9 women and 11 men with an average age of 32.2 years (SD=10.8), the length of education was on average 11.2 years (SD=1.7). The average length of illness was 9.1 years (SD=9.6), the average number of hospitalisations was 3.3 (SD=2.8), the average dose of risperidone was equal to 3.8 mg (SD=0.7). Within the group 55% of subjects were smokers, who smoked an average of 13 cigarettes daily (SD=4.6).

From the beginning of the trial, extrapyramidal side-effects were minimal. The average score on the Simpson-Angus scale reached the value of 2.8 (SD=2.9) upon the first visit, and at the end of the trial was reduced to 1.25 (SD=2.5, $p=0.01$). Only two patients reached an aggregate score of 10, which corresponds with mild extrapyramidal complaints.

Mild akathisia occurred in two patients. The average score on the Barnes scale of post-medication akathisia reached values of 0.35 (SD=0.67) upon the first examination, 0.25 (SD=0.55) and 0.3 (SD=0.66) upon the second and third examination. The differences were not statistically significant.

A significant reduction of the overall PANSS score occurred during the course of monitoring. From 45 (SD=10.3) upon the initial visit to 41.6 (SD=11.2, $p=0.01$) upon the final visit. This reduction was due primarily to an improvement in the sub-scale of positive symptoms from an initial 9.1 (SD=1.6) to 8.1 (SD=1.7, $p=0.01$) and to an improvement in the sub-scale of general psychopathology from an initial 23.4 (SD=5.3) to 21.1 (SD=5.4, $p=0.01$).

In cognitive tests, although patients attained somewhat better results at the end of monitoring than at the beginning, these improvements were not

statistically significant. The most robust improvement was recorded in the parameter of the Global reproduction scores of the Logical memory test (LM total, Δ LM total = 7.6, SD=10.4, Effect size = 0.83, $p = 0.055$).

The order of performance upon the first examination (day 0) had a significant correlation with age ($r=0.5$, SD=0.11, $p=0.01$), with the number of hospitalisations ($r=0.6$, SD=0.39, $p=0.002$) and with the length of illness ($r=0.6$, SD=0.12, $p=0.002$). Higher age, greater number of hospitalisations and greater length of illness were associated with a worse rating of the patient within the group, and thus with a relatively worse cognitive performance. In the case of risperidon a negative correlation was recorded ($r= -0.4$, SD= 1.79, $p= 0.04$). A higher dosage of risperidon on day 0 was associated with a better rating within the group, thus a relatively better cognitive performance. Patients with a higher dose of risperidon had tendency to score better in the Wisconsin Card Sorting Test, in particular in indicators of Perseverative responses ($r= -0.39$, SD=0.008, $p=0.05$), Perseverative errors ($r= -0.38$, SD=0.01, $p=0.05$) and Conceptual level ($r= 0.4$, SD=0.006, $p=0.05$).

Similarly, upon the final examination (day 112), the order of cognitive performance had a significant correlation with age ($r= 0.41$, SD=0.12, $p=0.04$), the number of hospitalisations ($r=0.44$, SD=0.44, $p=0.025$), and the length of illness ($r=0.63$, SD=0.11, $p=0.001$). There was also a statistically significant correlation between the length of education and the order of cognitive performance ($r=-0.49$, SD=0.72, $p=0.01$). Patients with longer education attained better results with greater frequency at the end of the trial than patients with a shorter period of education.

Initial cognitive performance correlated significantly with the initial PANSS value ($r=0.38$, SD=0.125, $p=0.05$). Patients with a higher initial PANSS score had a worse cognitive performance more frequently than patients with a lower PANSS score. This relationship was expressed most strongly for the sub-scale of negative symptoms ($r=0.5$, SD=0.21, $p=0.01$). The common occurrence

of relatively worse cognitive performance and a high score of negative symptoms remained statistically significant also at the end of monitoring ($r=0.38$, $SD=0.22$, $p=0.05$).

Change of cognitive performance (expressed by change of order within the group) between the initial and final examination did not correlate with the demographic characteristics (age, length of illness, number of hospitalisations, length of education, dosage of risperidon and number of cigarettes smoked). Similarly, no significant relationship was found between the change of order and the initial values on the clinical scales PANS, SA, BAS and CGI.

The question was as to whether certain patients improved in cognitive performance following the addition of donepezil more than others, and whether these patients have any common characteristics which would enable prediction of a therapeutic response to donepezil.

From the active branch the 4 patients who improved the most within the relative order of performance between the 1st and 3rd examinations were selected. Their data was compared with the rest of the group, and in particular with the 4 patients who had deteriorated the most within the relative order of cognitive performance in the final examination. No differences in demographic characteristics or in clinical scales were found between these patients.

4 Conclusion

In conclusion it is possible to state that the cognitive performance of the sample of 20 schizophrenic patients correlated negatively with the length of the illness, with the number of hospitalizations, with the age and with the negative symptoms. Patients with longer education reached more frequently better results at the endpoint than patients with shorter period of education.

No group with common demographic or psychopathological characteristics was identified whose cognitive performance showed an improvement in response to the addition of donepezil.

We consider the significant correlation between the dosage of risperidon and cognitive performance at the beginning of the study to be an interesting finding, which supports the previous evidence of beneficial effect of this drug on cognitive deficit in schizophrenia [7].

The final evaluation of both branches of the Czech double-blind trial shall be the subject of a separate statement, which the authors are preparing for publication.

Literature:

- 1 Friedman JI, Adler DN, Howanitz E, Harvey PD, Brenner G, Temporini H et al. Double-blind placebo controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone for the cognitive impairment of schizophrenia. *Biol Psych* 2002; 51: 349-57.
- 2 Nahas Z, George MS, Horner MD, Markowitz JS, Li X, Owens SD, McGurk S et al. Augmenting atypical anti-psychotics with a cognitive enhancement (donepezil) improves local brain activity in schizophrenia patients: pilot double-blind placebo controlled BOLD fMRI trial. *Neurocase* 2003; 9(3): 274-82.
- 3 Pérez M. Cholinergic neurotransmission and cognitive functions in relation to schizophrenia. *Czech Psychiatrist* 2004; 8: 489-90.
- 4 Risch SG, McGurk S, Horner MD, Nahas Z, Owens SD, Molloy M et al. A double-blind placebo controlled case study of the use of donepezil to improve cognition in a schizoaffective disorder patient: functional MRI correlates. *Neurocase* 2001; 7: 105-10.
- 5 Tugal O, Yazici KM, Yacolu AE. A double-blind, placebo-controlled, cross-over trial of adjunctive donepezil for cognitive impairment in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7(2): 117-23.
- 6 Tůma I, Pérez M, Lenderová Z, Zemanová M, Kadlecová E. Treatment of cognitive dysfunction in schizophrenia by donepezil: double-blind, placebo controlled trial. *Psychiatry* 2004; 8(2): 93-9.
- 7 Moller HJ. Risperidone: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2005 May; 6 (5): 803-18.