

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

MUDr.Mgr.Marek Pérez

**Cholinergní neuropřenos
a kognitivní funkce ve vztahu k schizofrenii**

(Terapeutické ovlivnění kognitivního deficitu schizofrenie inhibátorem
acetylcholinesterázy donepezilem, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná klinická studie)

Autoreferát disertační práce

Opava, 2006

Disertační práce byla vypracována v rámci doktorského studijního programu psychiatrie na Psychiatrické klinice Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice Hradec Králové.

Uchazeč: MUDr.Mgr.Marek Pérez,
Psychiatrické oddělení NsP Havířov

Školitel: prim.MUDr.Ivan Tůma, CSc.
Psychiatrická klinika Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity
Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Oponenti: Prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika FN a Masarykova Univerzita Brno

Doc. MUDr. Pavel Mohr, PhD.
Psychiatrická klinika 3. LF UK v Praze a Psychiatrické Centrum
Praha

Autoreferát byl rozeslán dne 29. 8. 2006
Obhajoba se koná před komisí pro obhajoby disertačních
prací v doktorském studijním programu psychiatrie
ve středu dne 27. 9. 2006 v 11:00 hodin,
v knihovně Psychiatrické kliniky LF UK a FN, Hradec
Králové (budova č. 7, areál FN)

Stanovisko k disertaci vypracovala Psychiatrická klinika Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze.

S obsahem disertační práce je možno se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Hradci Králové, Šimkova 870, Hradec Králové

Prof.MUDr.Jan Libiger, CSc.
předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu oboru psychiatrie

Obsah

1. Úvod.....	5
2. Cíl práce.....	6
3. Metodika.....	6
3.1. Uspořádání výzkumu.....	6
3.2. Soubor.....	7
3.3. Statistické zpracování.....	8
4. Výsledky.....	9
4.1. Analýza demografických dat.....	9
4.2. Analýza klinických škál.....	10
4.3. Neuropsychologický profil souboru.....	11
4.4. Velikost účinku (Effect Size).....	13
4.5. Statistická analýza výsledků v kognitivních testech.....	14
4.6. Korelační a regresní analýza aktivní větve.....	15
5. Diskuse.....	18
6. Závěr.....	21
7. Literatura.....	22
8. Seznam publikací.....	24
9. Summary.....	27

1. Úvod

Kognitivní deficit schizofrenie zahrnuje poruchy paměti, pozornosti a takzvaných exekutivních funkcí intelektu. Poruchou exekutivních funkcí rozumíme poruchu řazení mentálních operací či poruchu organizování a plánování mentálních aktů. Celkové kognitivní postižení se negativně projevuje v každodenním fungování nemocných. Čím hlubší je deficit, tím méně jsou pacienti úspěšní v sociálních a pracovních rolích. Tím méně jsou autonomní ve své každodenní existenci. Kognitivní deficit postihuje 40-60 % nemocných se schizofrenií. Podle Palmera má pouze 15 % pacientů kognitivní výkonnost srovnatelnou se zdravými lidmi [17].

Hloubka kognitivního deficitu je považována za lepší prediktor profesní a sociální dysfunkce než závažnost ostatních symptomů nemoci [15]. Predikuje také celkovou úspěšnost léčby, měřenou škálami všeobecného fungování (Global Assessment Scale) a kvality života (Quality-of-Life Scale) [16].

Základní léčbou schizofrenie jsou už po 5 desetiletí antipsychotika (neuroleptika). Tyto léky jsou schopny poměrně uspokojivě ovlivnit nejmarkantnější příznaky nemoci jako jsou halucinační vnímání a bludné myšlení, avšak zejména starší preparáty kognitivní funkce často zhoršovaly svými anticholinergním působením nebo v důsledku extrapyramidových nežádoucích účinků. Novější preparáty jsou ke kognitivním funkcím šetrnější, v některých případech jednotlivé kognitivní parametry zlepšují. Přesto schizofrenie (s řadou individuálních průběhových variant) zůstává i na začátku 21. století závažným, často chronickým a invalidizujícím onemocněním. Proto jsme svědky pokračujícího usilovného výzkumu zaměřeného nejen k vývoji nových antipsychotik, ale také k vývoji nových léčebných strategií, zaměřených například na cílené ovlivnění kognitivního deficitu.

Inhibitory acetylcholinesterázy zvyšují dostupnost acetylcholinu na synapsi. Prokázaly svou účinnost u Alzheimerovy demence kde zpomalují trend poklesu kognitivních funkcí a jsou v této indikaci běžně používanými léky.

Povzbudivá kazuistická pozorování účinnosti těchto látek v ovlivnění kognitivního deficitu schizofrenie vedla k snaze podat důkaz účinku kontrolovaným klinickým pokusem.

Disertační 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.

2. 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.

3. Metodika a soubor

3.1. Uspořádání výzkumu

Byla navržena prospektivní, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná, randomizovaná studie se dvěma paralelními větvemi. Délka sledování byla stanovena na 16 týdnů, přičemž pacienti byli vyšetřeni na počátku studie, na konci 12. a 16. týdne základními klinickými škálami a navrženou baterií psychometrických testů.

Do studie byli zařazováni pacienti ve věku 18-50 let, v stabilním tělesném stavu a v klinické remisi schizofrenie, stabilizovaní na udržovací léčbě monoterapií risperidonem. Nebyli zařazováni pacienti s první atakou schizofrenie. Dále pacienti, kteří absolvovali elektrokonvulzivní terapii před méně než 6 měsíci, pacienti, kteří měli před méně než 3 měsíci aplikováno depotní antipsychotikum. Dávku risperidonu bylo možno v průběhu prvních 4 týdnů měnit v rozmezí 2-5 mg po 0.5mg denně. Od 29. dne pacient pokračoval fixní dávkou dosaženou 28. dne.

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 odslepení byl v zalepené obálce dodán popis obsahu balení.

Experimentální medikace byla ve formě kapslí, které obsahovaly buď placebo nebo 5mg účinné látky donepezilu. Dávkováním jedné kapsle večer od 1. do 28. dne a 2 kapslí večer od 29. dne bylo zajištěno zvýšení z 5mg na obvyklou dávku 10mg, používanou u demenci.

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 (Tabulka 1).

Psychometrická baterie obsahovala následující testy: 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.
Časový rozvrh procedur prováděných ve studii

Procedury	Vizita 1	Vizita 2	Vizita 3
	Den 0	Den 84	Den 112
Informovaný 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

3.2. 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 vyloučeni (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 vedení 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. Průměrná dávka risperidonu se rovnala 3,8 mg. 50 % souboru byli kuřáci, průměrný počet vykouřených cigaret u kuřáků byl 16. Deskriptivní data souboru v přehledu shrnuje tabulka 2.

Tabulka 2.
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

3.3. 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 (normální rozložení testováno χ^2 testem dobré shody) 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).

Výsledky v kognitivních testech byly souhrnně testovány vícenásobnou analýzou rozptylu (Analysis of Variance, ANOVA) [19]. 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 $\alpha=5\%$.

Velikost změn v kognitivních testech byla vyjádřena také Cohenovým koeficientem účinku (Effect size) [12]. Srovnáním výsledků kognitivních testů s populačními normami byl stanoven neuropsychologický profil souboru.

V aktivní skupině bylo zjištěno pořadí výkonu v jednotlivých kognitivních testech při první a při závěrečné kontrole. Z těchto údajů bylo vypočteno průměrné pořadí kognitivního výkonu. Metodou vícenásobné lineární regrese byly testovány korelační vztahy průměrného pořadí kognitivního výkonu (a také změny pořadí od začátku do konce sledování) k demografickým a klinickým parametrům [19].

4. Výsledky

4.1. Analýza demografických dat

Aktivní a kontrolní skupina se nelišily věkem, vzděláním, délkou onemocnění, počtem hospitalizací, dávkou risperidonu ani počtem cigaret vykouřených kuřáky (Tab. 3).

Mezi pohlavími nebyly zjištěny rozdíly ve věku, vzdělání, délce trvání nemoci, počtu hospitalizací a počtu vykouřených cigaret kuřáky (Tab. 4). Muži byli léčení významně vyšší dávkou risperidonu (4.1, SD-0.6) než ženy (3.3mg, SD-0.6, $p=0.001$).

Tabulka 3.
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
kuřáci (Cigaret/den)	13	4.6	20	13.4	Kruskal-Wallis	0.98

Tabulka 4.
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

4.2. 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-Angusové škále nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly mezi kontrolní a aktivní skupinou (Tab. 5).

Tabulka 5.
Sumární skóre Simpson-Angusovy škály

	Vizita 1	Vizita 2	Vizita 3	p (Friedmanův test)	
	průměr (SD)	Aktivní skupina (n=20)			V1-V2
2.8 (2.9)		1.4 (2.6)	1.25 (2.5)	V1-V3	0.01
průměr (SD)	Kontrolní skupina (n=18)			V2-V3	0.12
	4 (4.6)	3.1 (4)	1.7 (3.5)	V1-V2	0.24
p (Kruskal-Wallisův test)	0.7	0.33	0.65	V1-V3	0.02
				V2-V3	0.16

V položce Globální klinické hodnocení akatizie z Barnesovy škály nebyly zjištěny statisticky významné změny mezi skupinami ani mezi vizitami (Tab. 6).

Tabulka 6.
Globální klinické hodnocení akatizie (Barnesova škála)

	Vizita 1	Vizita 2	Vizita 3	p (Friedmanův test)	
	průměr (SD)	Aktivní skupina (n=20)			V1-V2
0.35 (0.67)		0.25 (0.55)	0.3 (0.66)	V1-V3	0.82
průměr (SD)	Kontrolní skupina (n=18)			V2-V3	0.99
	0.22 (0.43)	0.22 (0.55)	0.28 (0.75)	V1-V2	0.99
p (Kruskal-Wallisův test)	0.79	0.77	0.86	V1-V3	0.99
				V2-V3	0.81

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. V kontrolní skupině byl zaznamenán významný pokles celkového skóre škály negativních příznaků. Změny v celkovém skóre PANSS nebyly v kontrolní skupině statisticky významné (Tab.7). Rozdíly mezi skupinami nebyly statisticky významné.

Tabulka 7.
Sumární skóre škály PANSS, aktivní skupina

Průměrné sumární skóre (SD)	Vizita 1	Vizita 2	Vizita 3	p (Friedmanův test)	
	Aktivní skupina (n=20)				
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
Kontrolní skupina (n=18)					
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: PANSS – Škála pozitivních a negativních schizofrenních příznaků, P- subskór pozitivních příznaků PANSS, N- subskór negativních příznaků PANSS, G- subskór všeobecné psychopatologie PANSS

4.3. Neuropsychologický profil souboru

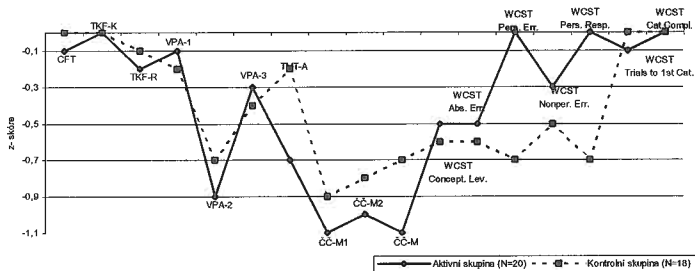
U kognitivních testů kde byly k dispozici populační normy, bylo provedeno srovnání s těmito normami.

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 Wisconsiných karet skóroval soubor (průměr za celý soubor) na počátku sledování alespoň 0,4 směrodatné odchylky pod úrovní populačních norem (Graf 1).

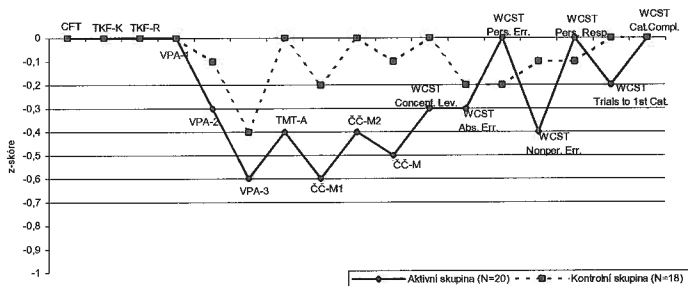
Graf 1
Srovnání neuropsychologického profilu aktivní a kontrolní skupiny (Den 0)



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.

Kromě ojedinělého zhoršení aktivní skupiny v poloze Trend učení v testu Verbální párové asociace (VPA3) 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 1, 2). Předběžné grafické znázornění také naznačilo, že kontrolní skupina (placebová) dosáhla na konci sledování v některých testech poněkud lepší výsledek než aktivní skupina (Graf 2).

Graf 2
Srovnání neuropsychologického profilu aktivní a kontrolní skupiny (Den 112)



4.4. Velikost účinku (Effect Size)

Změny v kognitivních testech od 1. do 3. kontroly byly převedeny na Cohenův koeficient účinku. Z hlediska velikosti účinku konsistentně v obou skupinách nejcitlivěji reagovaly testy Logická paměť, Verbální párové asociace a Test dráhy. Velikost účinku zde dosahovala nad hranici 0.8 („silný účinek“). Středně silný účinek (Effect size 0.5-0.8) byl zaznamenán v Testu číselného čtverce a v Testu komplexní figury. Nejvyšší hodnoty Effect Size byly zaznamenány u kontrolní (placebové) skupiny. Velikost účinku u nejcitlivěji reagujících testů demonstruje tabulka 8.

Tabulka 8.
Velikost účinku (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
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
LP celk.	21.6	29.2	10.37	0.83	23.7	31.9	8.53	0.96
VPA 1	1.4	2.9	2.09	0.72	1.2	3.1	2.19	0.87
VPA 2	9.9	15.1	9.91	0.52	8.9	15.4	9.15	0.71
TMT-A	57.3	44.7	24.72	0.51	40.4	30.9	11.02	0.86
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
ČČ-M	39.9	33.8	12.9	0.47	34.6	28.9	8.67	0.66
TKF / čas K	190.2	140.3	86.43	0.58	155.1	126.3	48.4	0.55
TKF / skór R	18.3	23.3	9.53	0.52	18.8	24.1	8.86	0.6

Legenda: 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, 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, TKF / čas K – Test komplexní figury, čas vyhotovení kopie kresby, TKF/skór R – skór reprodukce kresby zpaměti.

4.5. Statistická analýza výsledků v kognitivních testech

Uvnitř skupin se souhrnné výsledky kognitivních testů významně lišily podle vizity (Tab. 9). V obou skupinách došlo k významné změně (zlepšení) celkového kognitivního výkonu mezi vizitou 1 a 3. Rozdíly mezi skupinami (se zohledněním korigované hladiny významnosti dle Bonferroniho $\alpha'=\alpha/3=0.05/3=0.017$) nebyly statisticky významné (Tab. 10).

Tabulka 9.
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 10. Rozdíly v kognitivních testech
mezi aktivní a kontrolní skupinou, srovnání vizit

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 ($\alpha'=0.017$)

Kontrolní skupina se významně zlepšila v poloze Celkový skór reprodukce testu Logická paměť (Tab. 11). 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. 11). Žádná z těchto změn však při zohlednění Bonferroniho korekce nedosáhla statistické významnosti. Změny v ostatních kognitivních testech se neblížily hranici statistické významnosti.

Tabulka 11.

Změny ve vybraných kognitivních testech od 1. do 3. vizity

	Kontrolní skupina			Aktivní skupina		
	Vizita 1	Vizita 3	p	Vizita 1	Vizita 3	p
LP celk.	23.7 / 7	31.9 / 7.6	0.0034	21.6 / 8.1	29.2 / 10.7	0.055
LP 1	11.9 / 3.3	15.9 / 3.9	0.004	11.9 / 4.2	15.1 / 4.9	0.09
LP 2	11.7 / 4.6	16.1 / 4.1	0.01	9.7 / 4.2	14.2 / 6.1	0.04
TMT-A	40.4 / 11	30.9 / 8.4	0.024	57.3 / 26.6	44.7 / 20.1	0.26
VPA 1	1.2 / 1.2	3.1 / 2.5	0.02	1.4 / 1.4	2.9 / 2.4	0.08
VPA 2	8.9 / 7.3	15.4 / 9.4	0.075	9.9 / 8.6	15.1 / 10.3	0.26
VPA 3	2.3 / 2.5	1.4 / 1.5	0.43	1.8 / 1.8	1.6 / 1.6	0.49
TOH-1	57 / 33.3	39.4 / 20.9	0.16	87.8 / 75	73.6 / 68.8	0.65
TOH-2	20.6 / 4.9	17.1 / 2.9	0.032	19.7 / 2.8	22.1 / 9.8	0.26

Legenda: Průměrná hodnota / Směrodatná odchylka, One-way-ANOVA. Bonferroniho korekce ($\alpha=0.0038$). LP celk. – Logická paměť, celkový skóre reprodukce, LP 1 – bezprostřední reprodukce příběhu, LP 2 – reprodukce po 30 minutách, TMT-A - Test dráhy, část A. VPA 1 – Verbální párové asociace, 1. reprodukce, VPA 2 – celkový počet reprodukcí, VPA 3 – Trend učení, TOH – Test hanojské věže, čas řešení, TOH-2 – počet tahů.

4.6. 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 projevovala záporná korelace mezi dávkou risperidonu a pořadím výkonu (vyšší dávka risperidonu byla asociována s lepším umístěním v rámci skupiny). 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. Nálezy shrnuje tabulka 12.

Výchozí pořadí výkonu v rámci skupiny významně korelovalo s celkovým výchozím skóre na škále 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), podávali na konci sledování relativně horší kognitivní výkon (Tab.13).

Tabulka 12.

Korelace pořadí kognitivního výkonu a demografických charakteristik, aktivní větve

	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 13.

Korelace pořadí kognitivního výkonu a klinických škál, aktivní větve

Sumární (sub)skór	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. SA – Simpson-Angusova škála extrapyramidových vedlejších účinků, BAS – Barnesova škála polékové akatizie, globální hodnocení, PANSS – Škála pozitivních a negativních schizofrenních příznaků, P- subskór pozitivních příznaků PANSS, N- subskór negativních příznaků PANSS, G- subskór všeobecné psychopatologie PANSS, CGI 1 – Celkový klinický dojem, závažnost nemoci., CGI 2 – Celkový klinický dojem, zlepšení.

V celé aktivní větvi nebyly zjištěny významné korelační vazby mezi demografickými charakteristikami a změnou pořadí od 1. do závěrečné kontroly ani významné korelace mezi výchozími hodnotami klinických škál a změnou pořadí od 1. do závěrečné kontroly. Podskupina 4 pacientů aktivní větve, jejichž kognitivní výkon se od 1. do závěrečné kontroly relativně nejvíce zlepšila (vyjádřeno změnou pořadí v rámci aktivní větve) měla proti ostatním delší vzdělání, nižší výchozí globální hodnocení akatizie a nižší skóre negativních příznaků. V ostatních vstupních demografických a klinických charakteristikách se nelišila (Tab.14).

Tabulka 14.

Srovnání demografických charakteristik
4 nejvíce zlepšených pacientů se zbytkem aktivní skupiny

	4 nejvíce zlepšeni		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
SA	2	1.8	3	3.1	0.22
BAS	0	0	0.4	0.7	0.015
PANSS	39.8	7.9	46.3	10.6	0.11
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
CGI 1	2.8	1.3	2.8	0.7	0.5

Legenda: T-test, vysvětlivky zkratk viz. tabulka 13.

5. Diskuse

Neurokognitivní deficit představuje relativně samostatnou oblast psychopatologie schizofrenního onemocnění. Přetrvává i po odeznění aktivní fáze nemoci. Je jedním z klíčových faktorů omezujících úroveň psychosociálního fungování nemocných.

Léčba konvenčními neuroleptiky, historicky úspěšná především v kontrole pozitivních schizofrenních příznaků, tyto skutečnosti nereflektovala. V posledních dekádách jsme svědky usilovného výzkumu směřujícího k vývoji nových komplexních terapií, jejichž ambicí je zlepšit psychický stav nemocných nejen redukcí pozitivních, negativních a afektivních příznaků, ale docílit také zlepšení kvality života a zlepšení úrovně fungování pacientů v každodenním životě. Do těchto snah logicky zapadá obrácení pozornosti k neurokognitivnímu deficitu schizofrenie, jako k samostatnému cíli léčebné intervence.

Formou přidatné léčby (add-on therapy) jsme se pokusili pozitivně ovlivnit kognitivní status nemocných se schizofrenií přidáním inhibitoru acetylcholinesterázy donepezilu. Tato látka zvyšuje dostupnost acetylcholinu na neuronálních synapsích mozku, v minulosti prokázala účinnost u demencí a je součástí lege artis postupu léčby Alzheimerovy nemoci. Je na místě klást si otázku, proč by měla být účinná u schizofrenie. Vždyť povaha neurokognitivního deficitu schizofrenie se klinicky a patofyziologicky liší od změn, které nacházíme u Alzheimerovy choroby a u jiných demencí. Přes některé dílčí nálezy, například nález korelace kognitivního deficitu u schizofrenních seniorů ante mortem s aktivitou acetylcholinesterázy post mortem [18], skutečně nelze považovat za prokázané, že by aktivita acetylcholinesterázy u schizofrenie byla změněná. Na druhé straně dysfunkce v jiných složkách cholinergního neuropřenosu schizofrenních nemocných je doložena řadou nálezů. Jsou to například nálezy snížené aktivity enzymu cholinacetyltransferázy a redukce počtu cholinergních interneuronů ve ventrálním striatu schizofrenních nemocných [13, 14]. V bazálních gangliích a v dorzolaterálním prefrontálním kortexu (DLPFC) byla v post mortem studiích nalezena snížená denzita muskarinových M1 receptorů [6, 7]. Jiné post mortem nálezy zachycují snížení denzity nikotinových receptorů v hippokampu [8], v kůře, a nucleus caudatus [1]. Redukce denzity muskarinových receptorů v kůře, thalamu, bazálních gangliích a v hippokampální formaci byla zjištěna také in vivo [3, 4, 5, 20]. Novější výzkumy identifikovaly u části schizofrenních nemocných (a rovněž u příbuzných 1. řádu) dysfunkce exprese genu pro alfa 7 podjednotku nikotinového receptoru [11]. Dysfunkce tohoto genu, který se nachází na krátkém raménku 15. chromozomu v lokusu 14 [9], je asociována s hlubším kognitivním deficitem, poruchou evokovaných sluchových potenciálů (únik z inhibice vlny P 50 po párové stimulaci), a katatonní formou onemocnění.

Studie neprokázala účinnost inhibitoru acetylcholinesterázy donepezilu v léčbě kognitivního deficitu schizofrenie. Z pohledu na graf 1, který zobrazuje výchozí kognitivní deficit souboru je vidět, že relativně nejhlubší výchozí deficit byl zaznamenán v testu Číselný čtverec, kde dosahoval jedné směrodatné odchylky pod výkonem zdravých osob. V ostatních testech, které bylo možno srovnat s populační normou byl ještě mírnější. V kontextu literárních informací lze tedy kognitivní deficit zkoumaného souboru považovat za poměrně mělký. 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 nálezcům i když tuto hypotézu nepodporuje výsledek studie Freidmana a kol., kteří do obdobné studie zařazovali nemocné s těžším kognitivním deficitem.

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 podle pohlaví, nedomnívám se, že by tato skutečnost významně ovlivňovala výsledky.

Úhrnná data výsledků v kognitivních testech všech kontrol zhodnocená vícenásobnou analýzou rozptylu (ANOVA) ukázala 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 ($p=0.037$) (Tab. 10). Po uplatnění Bonferroniho korekce není statisticky významný. Z prostého srovnání výsledků skupin v jednotlivých testech vyplynulo, že kontrolní skupina, ačkoli vznikla náhodným výběrem, dosahovala již na počátku sledování v řadě testů poněkud lepších průměrných výsledků. 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. Zlepšení výkonu od první do třetí kontroly lze nejspíš přičíst návniku opakovaním. Může se na něm podílet také faktor rostoucího časového odstupu od relapsu psychózy.

Fakt, že na počátku i na konci studie měli relativně 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. [2].

Po celou dobu sledování pokračovala udržovací léčba fixní dávkou risperidonu (průměrně 3.8mg denně). Pacienti s vyšší dávkou risperidonu při první kontrole dosahovali častěji lepších výsledků než pacienti s nižší dávkou risperidonu. Toto zjištění autor považuje za povzbuzující vedlejší nálezc, který rozšiřuje množství literárních informací o příznivém nebo přinejmenším šetřícím účinku nízkých („subextrapyramidových“) dávek risperidonu na kognitivní funkce, jak již před lety v české literatuře shrnul Tůma [21].

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 jejich lepší výchozí potenciál pro učení. Nelze soudit, že by výraznější zlepšení těchto pacientů bylo způsobeno podáváním donepezilu.

Námi provedená studie je nejlépe srovnatelná se studií publikovanou Friedmanem a kol. [10], která měla obdobný design i rozsah. Po naší práci je největším publikovaným souborem na dané téma. Studie taktéž neprokázala účinnost donepezilu v ovlivnění kognitivního deficitu. 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 prokázána 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. [2].

6. Závěr

Disertační práce shrnuje současné pojetí neurokognitivního deficitu schizofrenie. V teoretické části rozvádí koncept exekutivních funkcí, paměti a pozornosti se zřetelem k možnosti 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.

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 demografickými parametry a výsledky v klinických škálách.

Aktivní skupina se významně zlepšila v subškále pozitivních příznaků, všeobecné psychopatologie a v celkovém skóre PANSS. Kontrolní skupina se významně zlepšila v subškále 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.

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 – částí 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 nálezh podporuje literární informace o možném pozitivním vlivu nízkých („subextrapyramidových“) dávek risperidonu na kognitivní výkon schizofrenních nemocných.

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

7. Literatura

1. 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.
2. 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.
3. 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. *Life Sci.* 64, 1999, pp. 1761-1771.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. 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.
12. Hendl, J.: Přehled statistických metod zpracování dat. Portál, Praha, 2004.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Pytela, O.: Chemometrie. Univerzita Pardubice, 2003.
20. 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. 118-27.
21. Tůma, I. : Schizofrenie a kognitivní funkce. *PCP* 1999, pp. 7, 13, 16.

8. Publikace

a) původní články

1. Pérez, M., Tůma, I., Kadlecová, E., Lenderová, Z., Pytela, O.: Acetylcholinesterase inhibitor donepezil in the treatment of cognitive deficit in schizophrenia. Subanalysis of the active branch from czech extended double blind study, Eur. Psychiatry, accepted Apr. 2006, in press.
2. Pérez, M.: Cholinergní neuropřenos a kognitivní funkce ve vztahu k schizofrenii. Čes. a slov. Psychiat., 100, (8), 2004, pp. 487-494.
3. Tůma, I., Pérez, M.: Farmakologické přístupy ke kognitivnímu deficitu u schizofrenie. Remedia, 14 (6), 2004, pp. 478-483.
4. Tůma, I., Pérez, M., Lenderová, Z., Zemanová, M., Kadlecová, E.: Léčba kognitivní dysfunkce schizofrenie donepezilem: Dvojitě slepá, placebem kontrolovaná klinická studie. Psychiatrie, 8 (2), 2004, pp.93-99.

b) abstrakta, postery, prezentace

1. Pérez, M., Tůma, I., Lenderová, Z., Zemanová, M., Kadlecová, E., Pytela, O.: Inhibitor acetylcholinesterázy donepezil v léčbě kognitivního deficitu schizofrenie (dvojitě slepá, placebem kontrolovaná klinická studie), I. Fakulní konference studentů doktorského studia, UK v Praze, LF v Hradci Králové, 3. listopadu 2005 (prezentace, abstrakt).
2. Tůma, I., Pérez, M., Říhová, Z., Zemanová, M., Kadlecová, E.: Vliv donepezilu na kognitivní deficit u schizofrenie. Celostátní neuropsychofarmakologická konference, Jeseník, leden 2005 (prezentace, poster, abstrakt)
3. Pérez, M.: Teoretické důvody pro intervenci do cholinergního systému u schizofrenie. V. sjezd České psychiatrické společnosti, Špindlerův Mlýn 10. – 13.6.2004 (prezentace, abstrakt).
4. Tůma, I., Pérez, M., Lenderová, Z., Zemanová, M., Kadlecová, E.: Kombinace risperidonu a donepezilu v léčbě kognitivní dysfunkce u schizofrenie – dvojitě slepá placebem kontrolovaná klinická studie V. sjezd České psychiatrické společnosti, Špindlerův Mlýn 10. - 13.6.2004 (prezentace, abstrakt).

5. Tůma, I., Lenderová, Z., Zemanová, M., Kadlecová E., Pérez, M.: Vliv donepezilu na kognitivní funkce u schizofrenie. XI. Celostátní konference biologické psychiatrie, Luhačovice 11.-14. června 2003, (prezentace, poster), Psychiatrie, 7, Suppl. 2, 2003, pp.133-134 (abstrakt).
6. Tůma, I., Lenderová, Z., Zemanová, M., Kadlecová, E., Pérez, M.: Donepezil as an adjunctive treatment of cognitive dysfunction in schizophrenia. 16th ECNP Congress, Sept 20-24, Praha 2003, (poster), European Neuropsychopharmacology, 13, Suppl. 4, 2003, pp. 348-349 (abstrakt).
7. Tůma, I., Lenderová, Z., Pérez, M.: Donepezil as an adjunctive treatment to risperidone for cognitive dysfunction in schizophrenia. Universitas Carolina Acta Medica (Hradec Králové), 46 (2), 2003, pp. 62 (abstrakt).
8. Pérez, M.: Cholinergní mediace a vědomí. Celostátní Neuropsychofarmakologická konference, Jeseník, leden 2002 (2. místo v kategorii posterů), Psychiatrie, 6, Suppl. 1, 2002, pp. 32 (abstrakt).
9. Pérez, M.: Neurofyzologie paměti ve vztahu k schizofrenii. IX. Celostátní konference biologické psychiatrie, Luhačovice, červen 2001 (prezentace), Psychiatrie, 5, Suppl. 2, 2001, pp. 102 (abstrakt).
10. Pérez, M., Hanušková, V.: Hanojská věž, Oprášená hračka. Celostátní konference České psychiatrické společnosti ve Špindlerově Mlýně, Sborník: Psychiatrie pro XXI. století, 2000, pp. 81 (poster, abstrakt).

c) ostatní prezentace k tématu

1. Pérez, M. Tůma, I.: Teoretická východiska intervencí do cholinergního neuropřenosu u schizofrenie (psychiatrický seminář ČLS JEP, Praha, říjen 2004)
2. Pérez, M., Tůma, I.: Teoretické důvody pro intervenci do cholinergního systému u schizofrenie (Seminář Psychiatrické kliniky Fakultní nemocnice U sv. Anny v Brně, květen 2004)
3. Tůma, I., Lenderová, Z., Zemanová, M., Kadlecová, E., Pérez, M.: Donepezil v léčbě kognitivní poruchy u schizofrenie (Seminář Neurologické kliniky Fakultní nemocnice U sv. Anny v Brně, listopad 2003)
4. Pérez, M.: Risperidon, Clozapin a nová antipsychotika vs. Haloperidol v léčbě pacientů s chronickou schizofrenií a schizoafektivní poruchou (prezentace, lékařský seminář, Kaprun, květen 2002.)

5. Pérez, M.: Terapeutické ovlivnění kognitivního deficitu schizofrenie (prezentace doktorandského projektu, seminář PK v Hradci Králové, leden 2001).
6. Pérez, M.: Neurofyziologie paměti (vzdělávací seminář k I. atestaci, ILF, Praha, září 2001).
7. Pérez, M.: Kognitivní deficit schizofrenie a jeho farmakologické ovlivnění atypickými antipsychotiky (lékařský seminář, Psychiatrická léčebna v Opavě, květen 2001).
8. Pérez, M.: The influence of specific acetylcholinesterase inhibitor donepezil on cognitive deficit in schizophrenia (Professional development programme for young psychiatrists, Versailles, France, July 2001)
9. Pérez, M.: Tower of Hanoi, history and present implications (presentation, workshop, Vienna School of clinical research, Vienna, January 2001)
10. Pérez, M.: Acetylcholinesterase inhibitor donepezil in treatment of cognitive deficit in schizophrenia, Summary of the project (Professional development programme for young psychiatrists, Warsaw, June 2000).

9. Summary

Cognitive deficit is an attendant feature of schizophrenia. It has a negative influence on the functional prognosis of patients. Disturbances are mostly seen in attention, working memory and executive functions.

The positive effect of acetylcholinesterase inhibitors (ACHEI) on cognitive functions were documented in Alzheimer dementia, and recently in vascular dementia. In the literature there are plenty of encouraging case reports describing the positive effects of ACHEI in patients with schizophrenia. Nevertheless, the results of double blind studies are inconclusive as yet.

We held a double blind, randomised clinical study with two parallel branches. The effect of ACHEI donepezil on cognitive functions was compared with that of a placebo. The inclusion criteria were diagnosis of schizophrenia, age 18 to 50 years, remission of the illness and maintenance therapy with stable dosage of risperidone. The study lasted for 16 weeks. At the start, on the 84th day and at the end of the study the specific set of cognitive tests was applied. We screened 68 patients. 41 patients signed informed consent forms. 3 patients were excluded due to a relapse of psychosis, extrapyramidal side effects or withdrawal of informed consent. For statistical analysis we acquired a set of 38 patients of whom 20 persons received donepezil.

The study failed in proving superiority of donepezil over placebo in treatment of cognitive deficit in schizophrenia. No group with common demographic or psychopathological characteristics was identified whose cognitive performance showed an improvement in response to the addition of donepezil. Nevertheless, our study represents data on the largest number of schizophrenia patients regarding the cognitive effect of ACHEI (donepezil). We mapped the cognitive profile of our sample and came to several interesting correlations between the cognitive performance, demographical and clinical characteristics and medication status.

In the active branch of the sample, the cognitive performance correlated negatively with the length of the illness, with the number of hospitalizations, with the age and with negative symptoms. Patients with longer period of education reached better results more frequently at the endpoint than patients with a shorter period of education. We consider the significant positive correlation between the dosage of risperidone and cognitive performance at the beginning of the study to be an interesting finding and one which supports previous evidence of the beneficial effect of this drug on cognitive deficit in schizophrenia.

