
SOUBORNÉ REFERÁTY

Farmakoterapie kognitivní dysfunkce u schizofrenie

Češková E., Kučerová H., Kašpárek T., Příkryl R.

Psychiatrická klinika LF MU a FN, Brno,
přednosta prof. MUDr. E. Češková, CSc.

Souhrn

Kognitivní dysfunkce se nachází u řady neuropsychiatrických onemocnění. Postupně se dostává do středu zájmu z řady důvodů, hlavně však proto, že je důležitým faktorem ovlivňující fungování nemocného. Má řadu komponent, které jsou spojovány s určitým anatomickým a funkčním substrátem. Nejvíce je studována u schizofrenního onemocnění. Z dostupných farmakoterapeutických možností se nabízí atypická antipsychotika a přídatná medikace, která může jejich efekt augmentovat. Atypická antipsychotika se liší svým farmakologickým profilem, což se také promítá do diferencovaného ovlivnění jednotlivých komponent. Ve srovnání s typickými antipsychotiky je jejich pozitivní ovlivnění kognitivní dysfunkce výraznější. Testována byla augmentace základních neurotransmitérů, které se podílejí na kognitivní dysfunkci. Jedná se o noradrenergní, cholinergní a glutamatergní augmentaci, další možností jsou látky modulující serotonergní receptory. Cholinergní augmentace byla primárně propracována u demence.

Klíčová slova: kognitivní dysfunkce, první epizoda schizofrenie, atypická antipsychotika, přídatná léčba, augmentace.

Summary

Češková E., Kučerová H., Kašpárek T., Příkryl R.: Pharmacotherapy for Cognitive Dysfunction in Schizophrenia

Cognitive dysfunction is found in many neuropsychiatric disorders. It becomes the centre of attention for many reasons, mainly because it is a very important factor influencing the functioning of the patients. The cognitive dysfunction involves several components, which are associated with a certain anatomical and functional substrate. Most studies were performed in patients with schizophrenia. The available pharmacotherapeutic possibilities include atypical antipsychotics and adjunctive treatment, which can further augment the effect of atypicals. The atypicals differ by their pharmacological profile, and this is also reflected in the differentiated effects on individual components. In comparison with typicals, atypical antipsychotics improve cognitive dysfunction more. The augmentation of basal neurotransmitters related to cognitive dysfunction (noradrenaline, acetylcholine, glutamate) and serotonin receptor modulators are studied. The cholinergic augmentation is primarily studied in dementia.

Key words: cognitive dysfunction, first-episode schizophrenia, atypical antipsychotics, adjunctive treatment, augmentation.

Čes. a slov. Psychiat., 102, 2006, No. 1, pp. 13–17.

KOGNITIVNÍ DYSFUNKCE

Postižení kognitivních funkcí se nachází u řady neuropsychiatrických onemocnění, zejména u schizofrenie, deprese, demence, cerebrovaskulárního postižení, záchvatových onemocnění, parkinsonismu, úrazů hlavy. Nejvíce bylo studováno v souvislosti se schizofrenní poruchou a demencí. Kognitivní dysfunkce u jednotlivých poruch má svá specifika i řadu podobných projevů. Je spojena s příslušným anatomickým a funkčním substrátem, úzce souvisí s funkční prognózou.

Jedná se o relativně novou oblast, které je přičítán velký význam. Pro stimulaci vývoje nových léků kognitivního deficitu u schizofrenie začala realizace projektu MATRICS (Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia), který vznikl z iniciativy amerických neurovědů. Bylo specifikováno 7 oblastí kognice: paměť, pozornost (komplexní funkce ovlivňující další), exekutivní funkce (zpracování informací a formulování strategií při řešení problémů), motorické dovednosti, jazykové dovednosti, vizuální percepce a sociální kognice (relativně nově definovaná komponenta), byly navrženy způsoby

jejich měření a byly zřízeny léčebné jednotky specializované na léčbu a výzkum kognice u schizofrenie (TURNS – treatment units for research on neurocognition and schizophrenia) [8].

Zlepšení příznaků je důležité k průkazu klinické účinnosti léku. Avšak aby léčba byla skutečně účinná, je zapotřebí, aby se nemocný mohl zapojit plnohodnotně do života, tj. aby byl nemocný schopen vést nezávislý život, mohl komunikovat s okolím a začal pracovat. Sjednocujícím faktorem těchto na první pohled různých oblastí jsou kognitivní funkce [9].

Kognitivní dysfunkce u schizofrenie

Je považována za jádrový příznak, přítomný před manifestací psychózy a hlavní příčinu sociální maladaptace po odeznění pozitivních příznaků. Je spojena s negativními příznaky a určitými strukturálními a funkčními abnormitami centrálního nervového systému (CNS) (dorsolaterální prefrontální kortex, limbický systém, hipokampus, thalamus, bazální ganglia). Kognitivní dysfunkce je trvalá, prohlubuje se v exacerbacích, v remisi se nevrací na premorbidní úroveň (jen u 15 % na úrovni zdravých, klinicky významná dysfunkce u 40–60 %) [4, 15, 13, 3].

U schizofrenie bývá nejvíce postižena paměť a exekutivní funkce, dále pozornost jako komplexní komponenta ovlivňující ostatní. Paměťové funkce vykazují širokou škálu postižení, dysfunkce je spíše v oblasti vštěpování informací než retenci. Toto postižení úzce souvisí s učením, narušeno je hlavně verbální učení [17, 12].

FARMAKOLOGICKÉ PŘÍSTUPY

Jak vyplývá z výše uvedeného, kognitivní dysfunkce se stává významným terapeutickým cílem. Řada prací se touto problematikou zabývala, velmi kvalitní shrnutí bylo publikováno i v české literatuře [24]. Zkoušeny byly farmakologické postupy hlavně u schizofrenií a demencí.

Možnosti farmakologického ovlivnění lze rozdělit do dvou skupin. První skupinu tvoří antipsychotika (AP), hlavně atypická, druhou skupinu přídatná léčba. U přídatné léčby předpokládáme, že aktivita jednotlivých neurotransmitérů je v některých oblastech (nejčastěji jsou zmiňovány vzestupné dráhy projikující se do prefrontálního kortexu) nedostačující a jejich augmentace přispěje ke zmírnění kognitivní dysfunkce.

1. ATYPICKÁ ANTIPSYCHOTIKA (AAP)

K možným mechanismům, vedoucím k pozitivnímu ovlivnění kognitivní dysfunkce, patří hlavně zvýšené uvolňování dopaminu (DA) a acetylcholinu (Ach) v prefrontálním kortexu a hipokampu. Jedná se o dva neurotransmitéry a dvě oblasti

mozku, které zřejmě nejvíce souvisejí s kognicí. Zvýšené uvolňování DA je částečně dáno blokadou serotoninových receptorů typu 5-HT_{2A} a malou blokadou dopaminových D₂ receptorů. K dalším mechanismům může patřit parciální agonismus D₂ receptorů (u aripiprazolu a bufeprinoxu), eventuálně i agonismus 5HT₁ receptorů a modulace glutamatergního systému.

Historický aspekt

Typická AP hlavně ovlivňují pozitivní symptomatologii, z vedlejších účinků jsou v popředí extrapyramidové příznaky. AAP jsou spojována navíc s pozitivním ovlivněním negativních příznaků a kognitivní dysfunkce, z vedlejších účinků jsou v popředí hlavně metabolické vedlejší účinky. Je zatím sporné, zda ovlivnění kognitivní dysfunkce je klinicky relevantní. Další možností je přídatná terapie, která může nadále augmentovat efekt AAP na kognitivní dysfunkci.

První, často citovaná metaanalýza studií s AAP, zabývající se ovlivněním kognitivní dysfunkce, byla publikována v r. 1999. Jednalo se o 15 studií, převážně otevřených, hodnotících efekt klozapinu nebo risperidonu. Podle této metaanalýzy AAP vedla k signifikantnímu zlepšení vůči výchozím hodnotám [14]. Pozdější studie prokázaly příznivý efekt olanzapinu a quetiapinu na stejné úrovni jako risperidon a klozapin. Komparativní studie atypických a typických AP poněkud zpochybnily počáteční údaje zdůrazňující významnější ovlivnění kognitivní dysfunkce AAP. Kritické hlasy poukazovaly na vysoké dávky komparátorů, které vedly k extrapyramidovým příznakům a častějšímu podávání anticholinergik. Proto se v poslední době objevily studie se srovnatelnými dávkami. Studie s chronickými nemocnými, u kterých byla srovnávána atypická a typická AP, zatím nepřinesla konzistentní výsledky, provedené studie svědčí ve prospěch AAP spíše v krátkodobé léčbě, ne již při dlouhodobém podávání [7, 2].

Zajímavé se v této souvislosti jeví první epizody schizofrenie. APP (risperidon/olanzapin/quetiapin) ve srovnání s odpovídajícími dávkami haloperidolu se jevila signifikantně účinnější v ovlivnění kognitivní dysfunkce v tříměsíčním i delším sledování. Právě při první manifestaci psychotické symptomatologie může dojít k výraznému zhoršení kognitivní dysfunkce, z druhé strany při udržovací léčbě AP, účinné v akutní fázi, lze tento deficit zmírnit [26, 11, 12]. Tyto výsledky naznačují jak důležitá je preference AAP a zajištění komplikace u této speciální subpopulace psychicky nemocných.

Bez ohledu na uvedené, nejnovější metaanalýza zavzala všechny prospektivní kontrolované studie s klozapinem, olanzapinem, quetiapinem a risperidonem, hodnotící ovlivnění kognitivních funkcí. Celkem bylo zahrnuto 41 studií, které hodnotily ovlivnění kognice pomocí globálního kognitivního

indexu a 9 kognitivních domén. První část zahrnovala 14 studií srovnávajících atypická a typická AP. V globálním ovlivnění kognice byla AAP signifikantně lepší než typická AP, specifické zlepšení bylo pozorováno v oblasti učení a rychlosti zpracování informací. Druhá část vzájemně srovnávala AAP. Bylo zjištěno zlepšení v širokém spektru kognitivních domén, signifikantní rozdíly byly pozorovány v ovlivnění pozornosti a verbální fluence [27].

2. PŘÍDATNÁ TERAPIE

Modulace serotoninových (5-HT) receptorů

Serotoninové dráhy vycházející z raphe nucleie se projíkájí do všech oblastí spojovaných s kognicí a jsou ve vzájemné anatomické a funkční interakci s ostatními neurotransmitéry (DA, Ach, glutamát). V post mortem studiích bylo u schizofrenních nemocných nalezeno zvýšení 5-HT₁ receptorů v prefrontálním kortexu [18].

Na základě přehledu preklinických a klinických studií lze říci, že 5HT_{1A} parciální agonisté, 5-HT₂ antagonisté, 5-HT₄ parciální agonisté a 5-HT₆ antagonisté mohou u schizofrenie vést minimálně k mírnému zlepšení kognice.

5-HT_{1A} receptory jsou hlavně koncentrovány na kortikálních a hipokampálních pyramidových neuronech. 5-HT_{1A} parciální agonista tandospiron v kombinaci s typickými AP prokázal mírnou účinnost ve zlepšení paměti a kognice u schizofrenie [19, 20]. Blokáda 5-HT_{2A} může zlepšit konsolidaci paměti spojenou se snížením cholinergní, glutamatergní a/nebo serotonergní neurotransmise. Většina AAP je antagonisty těchto receptorů, proto je nepravděpodobné, že přidání 5-HT₂ antagonistů by dále zlepšilo kognici. 5-HT₄ parciální agonisté pravděpodobně zlepšují kognici a paměť přímými a nepřímými mechanismy. Vzhledem k tomu, že AAP nemají účinek na tento typ receptorů, mohly by být vhodnou přídatnou terapií. U lidí zatím zkoušeny nebyly. 5-HT₆ selektivní antagonisté jsou ve fázi klinického zkoušení.

AAP jako skupina je charakterizována mírným 5-HT₁ agonistickým účinkem (aripiprazol, olanzapin, klozapin, ziprasidon, quetiapin), 5-HT₂ antagonismem (s výjimkou amisulpridu a aripiprazolu) a rozdílnou úrovní antagonismu 5-HT₆ (silné 5-HT₆ antagonistické vlastnosti má klozapin, olanzapin, ziprasidon) a neovlivňuje 5-HT₄. Proto pro strategii augmentace je vhodné zvolit AP, která neovlivňuje příslušné 5-HT receptory. Je pravděpodobné, že serotonergní léky budou brzy k dispozici jako léky zvyšující kognici i pro jiná onemocnění než schizofrenii [16, 23].

NORADRENERGNI AUGMENTACE

S kognitivními funkcemi je spojována noradrenergní (NA) projekce z oblasti locus coeruleus (LC) aktivován při presentaci nových stimulů) do pre-

frontálního kortexu. Výsledky studií měřících NA aktivitu u schizofrenie nebyly jednotné, některé našly signifikantní vztah mezi mírou dysfunkce a sníženou NA aktivitou [6].

NA systém je možné augmentovat aplikací alfa 2 selektivních agonistů (guanfacine). Ve dvojité slepé, placebem kontrolované studii, zlepšila u léčených risperidonem kombinace aktivních látek prostorovou pracovní paměť a reakční čas. Další možností je podání specifických inhibitorů reuptaku NA (NRI, „norepinephrine reuptake inhibitor“, inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu – atomoxetin, ev. reboxetin) a specifických inhibitorů reuptaku NA a DA (NDRI, „norepinephrine dopamine reuptake inhibitor“, inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu – bupropion). Stimulancia neselektivně uvolňuje NA a mohou vést k exacerbaci psychózy. Zřejmě by mohly být účinné i centrálně aktivní inhibitory katecholortometyltransferázy – COMT [6].

GLUTAMATERGNI AUGMENTACE

Excitační aminokyseliny (glutamát, aspartát, homocystein) jsou nerozšířenější neurotransmitery v mozku. Glutamatergní systém je významný pro mechanismy paměti a učení. Ionotropní receptor typu NMDA v součinnosti s AMPA/kainátovým zprostředkuje dlouhodobou potenciaci – základní mechanismus učení a paměti. Glutamatergní augmentace vychází z hypotézy o snížené aktivitě NMDA receptorů u schizofrenie, která je spojována s negativními příznaky a kognitivní dysfunkcí. Narušení vyšších mentálních funkcí zřejmě souvisí s narušením komunikace mezi kortikálními oblastmi a striátem. Vzhledem k tomu, že toto spojení je převážně glutamatergní (a předpokládáme jeho deficit), může být účinné zvýšení dostupnosti glutamátu.

Studie s agonisty glutamatergních NMDA receptorů vykazovaly inkonzistentní výsledky. Podle nově publikované metaanalýzy zahrnující 18 randomizovaných kontrolovaných studií s glycinem, d-serinem, d-cykloserinem a ampakinem CX516 u celkového počtu 343 nemocných byly glycin a D-serin účinné v ovlivnění negativních příznaků, pozitivní příznaky nebyly ovlivněny. Glycin ani serin neovlivnily signifikantně kognici (n=80) [25].

K potenciálním kandidátům patří parciální inhibitory NMDA receptorů. V praxi je dostupná jediná látka – memantin (Ebixa). Memantin je dobře tolerován, aktuální indikací je středně těžká až těžká Alzheimerova choroba, často v kombinaci s inhibitory cholinesteráz.

Perspektivní se jeví modulace AMPA receptorů ampakiny. Po CX516 jsou další ampakiny (ORG 24448 a CX717) ve druhé fázi klinického zkoušení. Další možnost představují inhibitory glycinového

reuptaku. Ve dvojité slepé placebem kontrolované studii augmentace sarcosinem (antagonista glycinového transportéru) vedla k významnému zlepšení kognitivní dysfunkce [25, 22].

Zajímavé by mohly být i látky inhibující uvolňování glutamátu. K těmto patří lamotrigin, antiepileptikum, které je užíváno v léčbě bipolární poruchy [1].

CHOLINERGNÍ POTENCIACE – KOGNITIVA

Centrální Ach systém je důležitý pro paměť (krátkodobá paměť, vstřípivost paměti). Anticholinergní látky jako je skopolamin vedou k narušení učení u zdravých objektů podobnému u nemocných s demencí, naopak cholinomimetika jako je fyzostigmin a arecholin mohou zvýšit u zdravých paměťové funkce.

U schizofrenie nacházíme redukováný počet muskarinových a nikotinových receptorů v kortexu a hipokampu, nemocní se schizofrenií jsou daleko častěji silnými kuřáky (70–80 %) oproti normální populaci (25–30 %). Při použití specifitějších ligandů nacházíme redukcí M1 receptorů (jsou hlavně ve frontálním kortexu a hipokampu – tedy mozkových oblastí důležitých pro mozkové funkce) [5].

Cholinergní potenciace je propracována u demencí, kde se konzistentně nachází snížená aktivita acetylcholinesterázy. Název kognitiva je používán pro léky, které zvyšují různými mechanismy dostupnost Ach v CNS: 1. dodání prekurzorů tvorby Ach (například lecitinu, není však účinné již vzhledem k tomu, že špatně prochází hematoencefalickou bariérou); 2. inhibicí cholinesteráz – v současné době nejdůležitější mechanismus; 3. agonistickým působením na příslušných, tj. muskarinových a nikotinových receptorech. Centrální inhibitory cholinesteráz jsou dosud nejúčinnější známou léčbou u lehké a středně pokročilé Alzheimerovy demence (AD) a demence s Lewyho tělisky. Účinnost je ověřována u ostatních demencí. Hlavním efektem inhibitorů cholinesteráz je zpomalení průběhu, oddálení přechodu do těžkého stadia. Metaanalýza randomizovaných studií týkajících se účinnosti a bezpečnosti tří u nás dostupných inhibitorů cholinesteráz, tj. donepezilu (Aricept), galantaminu (Reminyl)

a rivastigminu (Exelon) v léčbě AD prokázala podobnou účinnost.

Inhibitory acetylcholinesterázy byly také zkoušeny u kognitivního deficitu u schizofrenie (donepezil a galantamin). Publikované studie, včetně našich autorů, ukazují, že spíše než donepezil mohl být úspěšný galantamin, který kromě inhibice acetylcholinesterázy ještě potencuje nikotinové receptory [23, 10]. Mezi nikotinovými agonisty ve stadiu výzkumu se aktuálně jeví nejslibnější galantamin a M1 receptorový agonisté (tab. 1).

Budoucnost

Z nadějných molekulárních léčebných cílů jsou tzv. „memory enhancers“. Jedná se konkrétně o aktivátory CREB (cAMP response element binding protein), zvyšující růst synapsí. Řada z nich je zatím vedena pod krycími názvy. Mohou být určeny pro osoby s narušenou pamětí spojené s věkem, rehabilitací po iktu, u poruch učení, posttraumatické stresové poruchy, u neurodegenerativních a psychických poruch.

ZÁVĚRY

Léčba kognitivní dysfunkce je považována za výzvu pro neurovědy. 21. století bylo dokonce nazváno „éra kognitivního deficitu“. Pro zkoumání kognitivní dysfunkce jsou zvláště vhodné iniciální fáze onemocnění, které se jeví optimální pro ověřování léčebných možností. Perspektivní je také individualizace léčby podle postižení komponent kognitivního deficitu. APP se mezi sebou liší v ovlivnění jednotlivých komponent, což by mohlo být perspektivně primárním faktorem při výběru AP. Léčebný potenciál monoterapie APP u schizofrenních poruch v této oblasti je již zřejmě vyčerpán. Nová adjuvantní léčba má potenciál dále pozitivně kognici ovlivnit. Zlepšení kognitivní dysfunkce může zlepšit dlouhodobý průběh a funkční prognózu.

Tato práce vznikla za podpory Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví České republiky IGA MZ ČR (projekt číslo: NR7990-3/2004) a Výzkumným záměrem MŠ ČR (projekt č. MSM0021622404).

Tab. 1. Potenciální cholinergní složky pro zvýšení kognitivních funkcí u schizofrenie.

Cíl	Účinek	Lék
Acetylcholinesteráza (AChE)	inhibice AChE – nespecifické zvýšení ACh v synapsích acetylcholinových muskarinových a nikotinových receptorů	takrin, donepezil, rivastigmin, galantamin
Muskarinové receptory	M1 agonisté	xanomelin, CDD-0102, CI 1017, YM 796
Nikotinové receptory	parciální agonista alfa 7, alosterický modulátor, parciální agonista alfa 4, beta2	DMXB-A, galantamin, ispronidline

LITERATURA

1. **Anand, A., Charney, D. S., Oren, D. A. et al.:** Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine: support for hyperglutamatergic effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *Arch. Gen. Psychiatry*, 57, 200, pp. 270–276.
2. **Bilder, R. M., Goldman, R. S., Volavka, J. et al.:** Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am. J. Psychiatry*, 159, 2002, pp. 1018–1028.
3. **Češková, E., Špaček, J., Šindelářová, M.:** Kognitivní dysfunkce a efekt léčby u schizofrenní poruchy. *Československá psychologie*, 43, 1999, s. 527–535.
4. **Davidson, M., Harvey, P., Welsh, K. A. et al.:** Cognitive functioning in late-life schizophrenia: a comparison of elderly schizophrenic patients and patients with Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry*, 153, 1996, pp. 1274–1279.
5. **Friedman, J. I.:** Cholinergic targets for cognitive enhancement in schizophrenia: focus on cholinesterase inhibitors and muscarinic agonists. *Psychopharmacology*, 174, 2004, pp. 45–53.
6. **Friedman, J. I., Stewart, D. G., Gorman, J. M.:** Potential noradrenergic targets for cognitive enhancement in schizophrenia. *CNS Spectrum*, 9, 2004, pp. 350–354.
7. **Green, M. F., Marder, S. R., Glynn, S. M. et al.:** The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone. *Biol. Psychiatry*, 51, 2002, pp. 972–978.
8. **Green, M. F., Nuechterlein, K. H., Gold, M. et al.:** Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: The NIMH-Matrices conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol. Psychiatry*, 56, 2004, pp. 301–307.
9. **Harvey, P. D., Green, M. F., Keefe, R. S., Velligan, D. I.:** Cognitive functioning in schizophrenia: a consensus statement on its role in the definition and evaluation of effective treatments for the illness. *J. Clin. Psychiatry*, 65, 2004, pp. 361–372.
10. **Kašpárek, T., Příkryl, R., Kučerová, H. et al.:** Galantamine added to olanzapine improves prefrontal cortex functioning in schizophrenia: a case fMRI study. *Psychiatrie*, 8, 2004, Suppl. 4, pp. 28–29.
11. **Keefe, R. S., Sedman, L. J., Christensen, B. K. et al.:** 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*, 161, 2004, pp. 985–995.
12. **Kučerová, H., Příkryl, R., Kašpárek, T., Češková, E.:** Ověření a posouzení dynamiky profilu kognitivních funkcí u nemocných s depresivní a schizofrenní poruchou. *Psychiatrie*, 8, 2004, Suppl. 1, s. 38.
13. **Kučerová, H., Příkryl, R., Kašpárek, T., Češková, E.:** Cognitive dysfunction in the first episode of schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacology*, 7, 2004, Suppl. 1, p. 227.
14. **Meltzer, H. Y., McGurk, S. R.:** The effect of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 25, 1999, pp. 233–255.
15. **Palmer, B. W., Newton, R. K., Paulsen, J. S. et al.:** Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*, 1997, 11, pp. 437–446.
16. **Roth, B. L., Hanizavareh, M. S., Blum, A. E.:** Serotonin receptors represent highly favorable molecular targets for cognitive enhancement in schizophrenia and other disorders. *Psychopharmacology*, 174, 2004, pp. 17–24.
17. **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.
18. **Sumiyoshi, T., Stockmeyer, C. A., Overholser, J. C. et al.:** Serotonin 1A receptors are increased in post mortem prefrontal cortex in schizophrenia. *Brain Res.*, 708, 1996, pp. 209–214.
19. **Sumiyoshi, T., Matsui, M., Yamashita, I. et al.:** Effect of adjunctive treatment with serotonin 1A agonist tandospiron on memory functions in schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2000, pp. 383–388.
20. **Sumiyoshi, T., Matsui, M., Nohara, S. et al.:** Enhancement of cognitive performance in schizophrenia by addition of tandospiron to neuroleptic treatment. *Am. J. Psychiatry*, 158, 2001, pp. 1722–1725.
21. **Torh, B. L., Hanizavareh, M. S.:** Serotonin receptors represent highly favorable molecular targets for cognitive enhancement in schizophrenia and other disorders. *Psychopharmacology*, 174, 2004, pp. 17–24.
22. **Tsai, G., Lane, H.-Y., Yang, P. et al.:** Glycine transporter I inhibitor, N-methyl-glycine (Sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 17, 1995, pp. 123–129.
23. **Tůma, I., Pérez, M., Lenderová, Z. et al.:** Léčba kognitivní dysfunkce u schizofrenie donepezilem: dvojitě slepá, placebem kontrolovaná klinická studie. *Psychiatrie*, 8, 2004, s. 93–99.
24. **Tůma, I., Pérez, M.:** Farmakologické přístupy ke kognitivnímu deficitu u schizofrenie. *Remedia*, 14, 2004, s. 478–483.
25. **Tuominen, H., Tiihonen, J., Wahlbeck, K.:** Glutamatergic drugs schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 72, 2005, pp. 225–234.
26. **Velligan, D. I., Newcomer, J., Pulz, J. et al.:** Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? *Schizophr. Research*, 53, 2002, pp. 239–248.
27. **Woodward, N. D., Purdon, S. E., Meltzer, H. Y., Zald, D. H.:** A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine and risperidone in schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 8, 2005, pp. 457–492.

Dodáno redakci: 19. 7. 2005

Po skončení recenzního řízení: 3. 10. 2005

Prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno – Bohunice
e-mail: eceska@med.muni.cz