

*Jolanta Rabe-Jabłońska, Krzysztof Jęczkowski, Anna Śmiech,
Anna Wyszogrodzka-Kucharska, Dominik Strzelecki*

Wpływ łączonej terapii lekami przeciwpsychotycznymi II generacji (risperidonem, olanzapiną) i donepezilem na stan psychiczny i poznawczy pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii

The effects of adjunctive donepezil treatment to new atypical neuroleptics (risperidone, and olanzapine) on mental and cognitive state of schizophrenic patients

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieży Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Korzystne zmiany w zakresie funkcji poznawczych, stwierdzone po leczeniu lekami przeciwpsychotycznymi II generacji – LPIIG u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii ciągle nie są zadowalające, dlatego poszukuje się możliwości ich wzmocnienia. Stwierdzone w schizofrenii zmiany w zakresie funkcji cholinergicznnych dały podstawy do prób zastosowania w tym celu inhibitorów acetylocholinesterazy – np. donepezilu.

Cel pracy: Ocena zmiany nasilenia objawów pozytywnych, negatywnych, wybranych funkcji poznawczych u osób z rozpoznaniem schizofrenii po 4 i 8 tygodniach terapii, polegającej na dodaniu donepezilu w dawce dobowej 5–10 mg do dotychczas przyjmowanych LPIIG.

Grupa badana: 30 pacjentów w wieku 18–42 lata z rozpoznaniem od 1 do 4 lat schizofrenii paranoidalnej (wg ICD-10), okresie stabilizacji objawów pozytywnych co najmniej od ½ r. (tzn. w okresie poprawy, z punktacją poniżej 4 w następujących itemach podskali objawów pozytywnych PANSS: urojenia, halucynacje, pobudzenie, wielkościowość, podejrzliwość/prześladowanie), leczonych LPIIG.

Metoda: Pacjenci byli oceniani przed rozpoczęciem badania, po 4 i 8 tygodniach terapii przy pomocy PANSS oraz testów neuropsychologicznych; TMT A i B, Test Stroopa oraz WCST. Przy użyciu ESRS oceniano zmianę w zakresie objawów pozapiramidowych.

Wnioski: Łączne leczenie LPIIG oraz donepezilem było dobrze tolerowane, nie powodowało istotnych zmian w zakresie objawów pozapiramidowych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian we wszystkich podskalach i wyniku ogólnym w PANSS oraz w stosowanych testach neuropsychologicznych, co pośrednio świadczy o braku istotnych zmian w zakresie funkcji werbalnych (test Stroopa), uwagi, szybkości psychomotorycznej, przestrzennej pamięci operacyjnej (TMT) i innych aspektów pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych (WCST).

Summary

Beneficial effect of new atypical antipsychotics on cognition is not returning most schizophrenic patients to normative standards of cognitive functioning. Therefore, other treatments need to be considered as augmentation therapy. Subtle changes in cholinergic function may contribute to the

cognitive impairment associated with schizophrenia. Donepezil-cholinesterase inhibitor may act as augmenting agent that manages cholinergic dysfunction in patients with schizophrenia.

The aim of study: assessing results of 4, and 8-weeks treatment with donepezil (5–10 mg/day) and new atypical antipsychotics in schizophrenic patients.

Material: 30 subjects with schizophrenia (ICD-10) in stabilization phase, (in period of improvement of mental state during at least last 6 months, and with score in chosen items of positive symptoms subscale of PANSS: delusions, hallucinations, excitement, grandiosity, and suspicious/persecutory less than 4 points), aged 18–42, treated with risperidone or olanzapine.

Methods: Donepezil (5–10 mg daily dose) was added to risperidone or olanzapine treatment. This treatment was continued for 8 weeks. Before start of the trial and after 4 and 8 weeks of pharmacotherapy subject were assessed with PANSS, ESRS and neuropsychological tests: TNT A and B, Stroop's Test and WCST.

Conclusions: Treatment with new atypical antipsychotics and donepezil was safe and well tolerated. Neither the 5 mg nor 10 mg dose of donepezil produced significant improvements in any cognitive measure compared with baseline data (verbal function – Stoop's Test, attention, psychomotoric functions, visuospatial working memory – TMT, and other aspects of working memory and executive functions – WCST).

Słowa kluczowe: schizofrenia, terapia LPIIG i donepezilem, objawy negatywne, pozytywne, funkcje poznawcze

Key words: schizophrenia, new atypical antipsychotics and donepezil treatment, positive and negative symptoms, cognitive function

Większość pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii (ok.85%) ma liczne zaburzenia poznawcze (zaburzenia uwagi i pamięci, zmniejszenie umiejętności werbalnych i motorycznych oraz zaburzenia funkcji wykonawczych) jeszcze przed postawieniem diagnozy i rozpoczęciem farmakoterapii, w trakcie leczenia ostrych objawów i w fazie ich stabilizacji podczas leczenia antypsychotycznego (31).

Analiza wyników opublikowanych badań randomizowanych, z podwójnie ślepą próbą z placebo wykazała, że kłozapina, risperidon, olanzapina, kwetiapina, ziprazidon, amisulpryd oraz aripiprazol mają większy wpływ na poprawę funkcji poznawczych niż klasyczne neuroleptyki (15). Jednak uzyskanie istotnego statystycznie efektu w dokonanych badaniach odpowiednimi testami, nie przekładało się na podobny klinicznie istotny rezultat (22). Średnie ważone efektu poprawy funkcji poznawczych po stosowaniu leków przeciwpsychotycznych II generacji – LPIIG, określone przez Harvey'a i Keefe'ego, wskazywały tylko na umiarkowany efekt (15). Jeśli weźmiemy pod uwagę nasilenie neuropsychologicznych zaburzeń występujących u pacjentów chorych na schizofrenię, to taka poprawa nie powoduje u większości z nich powrotu do normalnych standardów funkcjonowania poznawczego. Zwykle zaburzenia funkcji poznawczych utrzymują się w granicach co najmniej 1–2 odchyień standardowych, w porównaniu z populacją zdrowych, dlatego też ciągle poszukuje się innych, dodatkowych sposobów farmakoterapii, zmniejszających nasilenie tych zaburzeń (15, 31).

Chociaż wiadomo, że kluczową rolę w patogenezie schizofrenii odgrywa dopamina, to jednak wiele badań wskazuje na udział również innych układów neuroprzekaznikowych, w tym również cholinergicznym neuronów (7, 27). Patologia w zakresie układu cholinergicznego obecna w chorobie Alzheimer'a (np. spadek

gęstości komórek w jądrze podstawy Meynerta) nie jest stwierdzana w mózgach osób z rozpoznaniem schizofrenii (9). Znalaziono jednak korelację w badaniach *post mortem* pomiędzy spadkiem stężenia mózgowej acetylocholinesterazy a nasileniem zaburzeń poznawczych *ante mortem* (26, 14, 30). Wydaje się, że subtelne zmiany w zakresie funkcji cholinergicznycy mogą uczestniczyć w powstaniu zaburzeń poznawczych u pacjentów cierpiących na schizofrenię.

Pacjenci chorzy na schizofrenię mają deficyt epizodycznej pamięci oraz deficyty poznawcze, zależne od prawidłowej czynności hipokampa oraz kory przedczołowej. Znacząca redukcja objętości i funkcji hipokampa u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii została udokumentowana w strukturalnych i funkcjonalnych badaniach neuroobrazowych (24).

Stwierdzono również, że liczba receptorów muskarynowych, niezwykle ważnych dla realizacji takich funkcji hipokampa jak uczenie się i pamięć jest wyraźnie zredukowana w mózgach osób chorych na schizofrenię (6, 18, 21, 6). Zmiany te mogą być odpowiedzialne za uszkodzenie pamięci występujące w tej chorobie.

Wiadomo, że podanie antagonistów muskarynowych, np. skopolaminy czy atropiny powoduje zaburzenia pamięci w zwierzęcym modelu badań, a także u zdrowych ochotników, podobne do zaburzeń pamięci stwierdzanych u chorych na schizofrenię (4, 3, 8). Ustalono także, że to spowodowane wyżej wymienionymi lekami uszkodzenie pamięci może zostać odwrócone poprzez podanie inhibitorów acetylocholinesterazy (25, 34, 29).

Istnieją również dowody na rolę receptorów muskarynowych w procesach uwagi, pochodzące z badań na zwierzętach (27, 23, 5).

Stymulacja receptora nikotynowego może powodować wzrost pobudzenia, poprawiać uwagę i wpływać korzystnie na inne funkcje poznawcze. Udowodniono, że ta stymulacja może również przejściowo normalizować deficyty sensorycznego brankowania, a także specyficzne zaburzenia ruchów gałek ocznych u chorych na schizofrenię (2, 16).

Zaburzenia brankowania sensorycznego są hipokampalnym fenomenem, manifestującym się w schizofrenicznej symptomatologii jako niezdolność dostępu do odpowiednich bodźców sensorycznych, powodująca zaburzenia większości funkcji poznawczych.

Wykazano, że pacjenci ze schizofrenią mają zredukowaną liczbę receptorów nikotynowych, szczególnie w hipokampie (10, 17). Farmakologiczne badania wykazały, że leczenie antagonistami receptora nikotynowego blokuje habituację odpowiedzi wywołanych potencjałów słuchowych (19). Co więcej dostarczanie nikotyny podczas palenia papierosów wydaje się zmniejszać uszkodzenia poznawcze u pacjentów ze schizofrenią, a być może, jak wynika z ostatnio przeprowadzonych badań, opóźnić rozwój choroby, zmniejszając nasilenie objawów I epizodu (1, 2). Wyniki te, pozwalają spekulować, że zwiększenie cholinergicznej aktywności muskarynowych i nikotynowych receptorów może nasilać uszkodzenie funkcji poznawczych skojarzonych ze schizofrenią.

Donepezyl jest mieszanym inhibitorem acetylocholinesterazy, selektywnie hamującym raczej acetylocholinesterazę niż butylocholinesterazę, co powoduje,

że daje mniej poważnych objawów niepożądanych niż inny inhibitor – takryna, można go podawać raz dziennie, w związku z tym wydaje się być optymalnym wyborem dla wzmocnienia antypsychotycznej farmakoterapii w celu poprawy funkcji poznawczych u pacjentów chorych na schizofrenię (12). Wykazano, że lek ten jest skuteczny w leczeniu objawów poznawczych u pacjentów we wczesnym i środkowym okresie choroby Alzheimera, u osób z podwójną diagnozą – choroby Alzheimera i schizofrenii, lecz ciągle nie ma jasności jakie są efekty jego podawania u pacjentów ze schizofrenią (28, 32, 33).

Przegląd dokonanych do tej pory wyników badań nie prowadzi do jasnych konkluzji. W pierwszych opisach efektów łączonej terapii donepezilem i LPIIG u pojedynczych chorych na schizofrenię wskazywano na subiektywną poprawę w zakresie koncentracji, jasności myślenia, zdolności czytania i bardziej efektywnej pracy (20). W przeprowadzonych badaniach neuropsychologicznych stwierdzono w niektórych doniesieniach, obejmujących niewielkie grupy badanych, korzystne zmiany w zakresie fluencji słownej oraz funkcji wykonawczych. Jednak wyniki nielicznych badań z podwójnie ślełą próbą z placebo, obejmujących również niezbyt wielkie grupy pacjentów (np. 36 w badaniu Friedmana i wsp. z 2002 r.) nie potwierdziły hipotezy, że łączne leczenie risperidonem i donepezilem poprawia funkcje poznawcze w schizofrenii (11, 12, 13). Zmiany w zakresie uczenia się słów, odroczonej odpowiedzi, uwagi, pamięci operacyjnej, funkcji wykonawczych, oceniane przy użyciu baterii testów neuropsychologicznych (Simple Spatial Memory Test, Continuous Performance Test – CPT, Trail Making Tests, Part A and B – TMT A B, Wisconsin Card Sorting Test – WCST, Rey Auditory Verbal Learning Test – RAVLT, Digit Span Distraction Test – DSPT, Verbal fluency, The Simple Spatial Working Memory Test – SSWMT) nie różniły się znacząco w grupie podlegającej takiej terapii i otrzymującej placebo. Analogiczne ustalenia dotyczyły oceny klinicznego nasilenia objawów choroby mierzonych przy pomocy PANSS (wszystkie podskale) po 12 tygodniach leczenia risperidonem oraz donepezilem w dawce 5–10 mg/dobę.

Cel pracy

Celem pracy była ocena zmiany nasilenia objawów pozytywnych i negatywnych wybranych funkcji poznawczych u osób z rozpoznaniem schizofrenii, w okresie stabilizacji objawów pozytywnych co najmniej od ½ r., przez co rozumiano uzyskanie punktacji poniżej 4 w wybranych itemach podskali objawów pozytywnych PANSS, po 4 i 8 tygodniach terapii, polegającej na dodaniu inhibitora acetylocholinesterazy – donepezilu w dawce dobowej 5–10 mg do dotychczas przyjmowanych LPIIG.

Grupa badana

Grupę badaną stanowiło 30 pacjentów (13 mężczyzn i 17 kobiet) w wieku 18–42 lata (średni wiek: 31, 2 SD = 2,5) z rozpoznaniem schizofrenii paranoidal-

nej (wg ICD-10) od 1 – 4 lat, w okresie poprawy i stabilizacji objawów (co najmniej od ½ r.), tzn. w okresie poprawy stanu psychicznego, z punktacją poniżej 4 w następujących itemach podskali objawów pozytywnych PANSS: urojenia, halucynacje, pobudzenie, wielkościowość, podejrzliwość/prześladowanie, leczonych LPIIG (risperidon – 15 osób, średnia dawka = 3,2 mg/dobę; olanzapina – 15 osób, średnia dawka = 12,5 mg/dobę).

Komisja Etyczna UM w Łodzi wyraziła zgodę na przeprowadzenie badania.

Metoda

Nasilenie objawów schizofrenii u pacjentów przed rozpoczęciem badania zostało ocenione przy pomocy PANSS (ogólna psychopatologia, objawy pozytywne, negatywne, łączna punktacja), występowanie i nasilenie objawów pozapiramidowych – przy pomocy Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS). Funkcje poznawcze oceniano przy pomocy następujących testów: Test łączenia punktów A i B (Trial Making Test, Parts A and B – TMT AB) do oceny szybkości psychomotorycznej (część A) oraz wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej, Test Sortowania Kart Wisconsin-Wisconsin Sorting Test (WCST) do oceny werbalnej pamięci operacyjnej oraz Test Stroopa-Color Word Interference Test – CWIT. Pierwsza część tego testu – Reading Color Names in black – R NCb mierzy werbalne zdolności i uwagę, natomiast druga część – Naming Color of Word-different – werbalną pamięć operacyjną i funkcje wykonawcze. Zastosowano pełną wersję komputerową Heaton WCST, składającą się z 128 kart. Oceniano procent nieperseweracyjnych błędów (N-PE), procent błędów perseweracyjnych (PE), w największym stopniu korelujących z uszkodzeniem pamięci operacyjnej i kory przedczołowej, liczbę poprawnie skompletowanych kategorii (CC – correct complete categories) – mierzących zdolność do zakończenia danej kategorii po odkryciu zasady rozkładania kart oraz umiejętność zaplanowania kolejnych reakcji, uwzględniając nowe informacje pojawiające się na bieżąco w trakcie rozwiązywania testu.

Wszyscy badani otrzymali donepezil w dawce 5 mg/dobę przez 4 tyg, następnie 10 mg/dobę, jeśli lek był dobrze tolerowany. Po 4 oraz po 8 tyg. farmakoterapii oceniano pacjentów ww. skalach i testach.

Analiza statystyczna

Analizy statystycznej wyników dokonano przy pomocy testu Wilcoxon'a i U – Manna-Whitneya.

Wyniki i ich omówienie

Badanie ukończyło 24 pacjentów; 3 pacjentów odstąpiło od badania z powodu pojawienia się objawów niepożądanych (nudności, wymioty), a kolejnych trzech zrezygnowało po 4 tyg. z powodu braku widocznej dla nich poprawy.

Podczas pierwszej oceny przy pomocy PANSS średni wynik w podskali objawów pozytywnych dla całej grupy wynosił – 22,1 SD 8,0 , w podskali objawów negatywnych – 20,0 SD = 6,3, psychopatologii ogólnej – 47,3 SD 6,2, łączny wynik = 89 SD 20.

W tabeli 1 przedstawiono średnie zmiany we wszystkich podskalach PANSS po 4 tyg. i 8 tyg. leczenia LPIIG i donepezilem. Uzyskane różnice nie były istotne statystycznie, podobnie jak w wybranych testach neuropsychologicznych przy $p < 0,05$.

Tabela 1. Średnia zmiana w PANSS (we wszystkich podskalach) po 4 tyg. i 8 tyg. leczenia LPIIG oraz donepezilem (5–10 mg/dobę)

PANSS	Po 4 tyg. L = 24	Różnica	Po 8 tyg.	Różnica
Łączna punktacja	-1,92	ns	-1,93	ns
Objawy pozytywne	-0,94	ns	-0,87	ns
Objawy negatywne	-1,00	ns	-1,25	ns
Psychopatologia ogólna	-0,86	ns	-0,85	ns

Tabela 2. Wyniki w testach neuropsychologicznych (TNT A i B, Test Stroopa, WCST) przed rozpoczęciem badania i po 4 oraz 8 tyg. leczenia LPIIG i donepezilem (5–10 mg/dobę)

Test	Przed badaniem	Po 4 tyg.	Różnica	Po 8 tyg.	Różnica
TNT A (sek.)	47	46	ns	46	ns
TNT B (sek.)	122	120	ns	118	ns
Test StroopaRCNb (sek.)	26,2	24,5	ns	24	ns
Test StroopaNCWd (sek.)	93,4	90,1	ns	96,1	ns
WCST – N-P	17,6	17,4	ns	17,4	ns
WCST – P %	24,7	24,2	ns	23,8	ns
WCST – CC %	3,9	4,0	ns	3,7	ns

Nie stwierdzono zmiany w nasileniu objawów pozapiramidowych mierzonych przy pomocy ESRS w 4 , jak i 8 tygodniu leczenia donepezilem.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie w/w parametrów między grupą leczoną olanzapiną i risperidonem.

Dyskusja

Podobnie jak w ostatnim badaniu opublikowanym w 2003 roku, autorstwa Friedmana, w przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany w zakresie nasilenia objawów klinicznych oraz w stosowanych testach neuropsychologicznych, niezależnie od czasu podawania dawki donepezilu łącz-

nie z LPIIG, chociaż w subiektywnej ocenie pacjentów taka poprawa wystąpiła u 50% badanych po 8 tygodniach terapii w zakresie: koncentracji (10/24), zdolności czytania (9/24) i jasności myślenia (12/24) (11).

Wiadomo, że inhibitory acetylocholinesterazy dają korzystne efekty u pacjentów z chorobą Alzheimera. W porównaniu z nimi pacjenci z rozpoznaniem schizofrenii nie mają znaczącego zmniejszenia cholinergicznego korowej aktywności.

Z badań na zwierzętach i ludziach wynika, że bezpośrednia aktywacja muskarynowych receptorów redukuje objawy psychotyczne, lecz nie ma dowodów, że może poprawiać funkcje poznawcze, specyficznie zaburzone w schizofrenii.

Stwierdzono, że pacjenci chorzy na schizofrenię mają zmniejszoną liczbę nikotynowych receptorów w hipokampie (1, 2). Używanie przez pacjentów ze schizofrenią nikotyny wpływa korzystnie na sensoryczne bramkowanie oraz deficyty płynnego ruchu gałek ocznych, związane z defektem nikotynowego receptora alfa 7. Podczas chronicznego palenia tytoniu następuje jednak stan poważnej desensytyzacji receptorów nikotynowych, co może zmieniać ich odpowiedź na leczenie donepezilem.

W przeprowadzonym badaniu chroniczne palenie tytoniu dotyczyło większości pacjentów (83,3%). Z drugiej strony, być może niespecyficzny wzrost aktywności acetylocholin, nikotynowych i muskarynowych receptorów, spowodowany przez inhibitor acetylocholinesterazy, nie wpływa na specyficzne zaburzenia cholinergiczne w schizofrenii, uczestniczące w jej charakterystycznych zaburzeniach poznawczych.

Wnioski

1. 8-tygodniowe łączne leczenie LPIIG i inhibitorem acetolocholinesterazy – donepezilem w dawce 5–10 mg/dobę było dobrze tolerowane, nie powodowało istotnych zmian w zakresie objawów pozapiramidowych, ocenianych przy pomocy ESRS.
2. Nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian w punktacji PANSS (w wyniku łącznym i we wszystkich podskalach) oraz w stosowanych testach neuropsychologicznych (TMT A i B, Test Stroopa, WCST) po terapii łączonej donepezilem i dotychczas stosowanym LPIIG, co pośrednio świadczy o braku istotnych zmian w zakresie funkcji werbalnych (test Stroopa), uwagi, szybkości psychomotorycznej, przestrzennej pamięci operacyjnej (TMT) i innych aspektów pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych (WCST).

Piśmiennictwo

1. Adler LE, Hoffer LD, Wiser A, Freedman R: Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1856–1861.
2. Adler LE, Oliney A, Waldo M, Harris JG, Griffith J, Stevens K: Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic. *Schizophr Bull* 1998; 24: 189–202.

3. Aigner T, Mishkin M: The effects of physostigmine and scopolamine on recognition memory in monkeys. *Behav Neural Biol* 1986; 156: 1358–1366.
4. Blozovski D, Cudennec A, Garrigou D: Deficits in passive avoidance learning following atropine in the developing rat. *Psychopharmacol* 1977; 54: 139–14.
5. Callahan M, Kinsora J, Harbaugh R, Reeder T, Davis R: Continuous icv infusion of scopolamine impairs sustained attention of rhesus monkeys. *Neurobiol Aging* 1993; 14: 147–151.
6. Crook JM, Tomascovic-Crook E, Copolov DL, Dean B: Decreased muscarinic receptor binding in subjects with schizophrenia. A study of the human hippocampal formation. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 382–388.
7. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M: Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991; 149: (11) 1474–1486.
8. Drachman D: Memory and cognitive function in man. Does the cholinergic system have a specific role? *Neurology* 1977; 27: 783–790.
9. el-Mallack R, Kirch D, Shelton D, Shelton R, Fan K, Pezeshkpour G, Kanhouva S: The nucleus basalis of Meynert, senile plaques, and intellectual impairment in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3: 383–386.
10. Freedman R, Hall M, Adler LE, Leonard S: Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 22–33.
11. Friedman IJ, Adler DN, Howanitz E, Harvey Ph D, 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 Psychiatry* 2002; 52: 349–357.
12. Friedman J, Temprini H, Davies K: Pharmacologic strategies for augmenting cognitive performance schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1–16.
13. Friedman JI, Alder DN, Howanitz E, Temprini H, Harvey PD, Davis KL: Effects of donepezil on cognition, symptoms and movement disorders in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49: 228–234.
14. Haroutunian V, Davidson M, Kanof PD, Perl DP, Powchik P, Losonczy M: Cortical cholinergic markers in schizophrenia. *Schizophr Res* 1994; 12: 137–144.
15. Harvey PD, Keefe RSE: Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 176–184.
16. Klein C, Andersen B: On the influence of smoking upon smooth pursuit eye movements of schizophrenics, and normal controls. *J Psychophysiol* 1991; 5: 361–369.
17. Leonard S, Adams C, Breese CR, Adler LE, Biskford P, Byerley W: Nicotinic receptor function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996; 22: 431–445.
18. Levey AI, Edmunds SM, Koliatsos V, Wiley RG, Heilman CJ: Expression of m1 – m4 muscarinic acetylcholine receptor proteins in rat hippocampus and regulation by cholinergic intervention. *J Neurosci* 1995; 15: 4077–4092.
19. Luntz-Leybman V, Biskford PC, Freedman R: Cholinergic gating of response to auditory stimuli in rat Hippocampus. *Brain Res* 1992; 587: 130–136.
20. Mac Ewan GW, Ehmann Ts, Khanbhai I, Wrixon C: Donepezil in schizophrenia – is it helpful? An experimental design case study. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 469–472.
21. McAlonan GM, Dawson GR, Wilkinson LO, Robbins TW, Everitt BJ: The effects of AMPA – induced lesions of the medial septum and vertical limb nucleus of the diagonal band of baroca on spatial delayed ono – matching to sample and spatial learning in the water maze. *Eur J Neurosci* 1995; 7: 1034–1049.
22. Meltzer H, McGurk S: The effects of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive functions in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25: 233–255.
23. Muir J, Dunnett S, Robbins T, Everitt B: Attentional functions of the forebrain cholinergic systems: Effects of intraventricular hemicholinium, physostigmine, basal cortical lesions and intracortical grafts on a multiple choice serial reactions time task. *Exp Brain Res* 1992; 89: 611–622.

24. Nelson Md, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan JH: Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: A meta-analytic study 1998. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 433–440.
25. Nielsen J, Mena A, Williams I, Nocerini M, Liston D: Correlation of brain levels of 9-amino-1,2,3,4,-tetrahydroacridine (THA) with neurochemical and behavioural changes. *Eur J Pharmacol* 1989; 173: 53–64.
26. Powchik P, Davidson M, Haroutunian V, Gabriel S, M, Purohit DP, Perl DP: Postmortem studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998; 24 (3): 325–341.
27. Risch SC, McGirk S, Horner MD, Nahas Z, Owens SD, Molloy M: 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 (2): 105–110.
28. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT: A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease: Donepezil study group. *Neurology* 1998; 50: 136–145.
29. 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.
30. Sarter M, Bruno J: Cognitive function of acetylcholinic: toward a unifying hypothesis. *Brain Res Rev* 1997; 23: 28–46.
31. Saykin AJ, Sgates DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P: Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 124–131.
32. Stryjer R, Bar F, Strous RD: Donepezil management of schizophrenia with associated dementia. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22 (2): 226–229.
33. Stryjer R, Strous RD, Bar F: Beneficial effect of donepezil augmentation of the management of comorbid schizophrenia and dementia. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26 (1): 12–17.
34. Wanibuchi F, Nishida T, Yamashita H, Hikada K, Koshiya K, Tsukamoto S: Characterization of a novel muscarinic receptor agonist, YM796. Comparison with cholinesterase inhibitors in vivo pharmacological studies. *Eur J Pharmacol* 2000; 61 (7): 487–492.