

*Alina Borkowska, Małgorzata Stobiecka, Wiktor Dróżdż,
Janusz Rybakowski*

Wpływ olanzapiny na funkcje poznawcze u chorych na schizofrenię

Katedra i Klinika Psychiatrii Akademii Medycznej w Bydgoszczy
Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

Streszczenie

Celem pracy było określenie wpływu leczenia olanzapiną chorych na schizofrenię na funkcje poznawcze mierzone testami neuropsychologicznymi. Badania eksperymentalne wykonywano przed rozpoczęciem leczenia, po 6 tygodniach i po 4–12 (średnio po 6) miesiącach leczenia olanzapiną. Stwierdzono poprawę w zakresie wszystkich grup objawów psychopatologicznych schizofrenii, przy czym wpływ na objawy ubytkowe był bardziej wyraźny przy dłuższym stosowaniu leku. Leczenie olanzapiną powodowało istotne polepszenie szybkości psychomotorycznej i uczenia słuchowego, natomiast w mniejszym stopniu wpływało na funkcje pamięci operacyjnej. Poprawa funkcji poznawczych – zwłaszcza pamięci i uczenia słuchowego była wyraźniejsza po dłuższym okresie stosowania olanzapiny.

Summary

The aim of the study was to assess the effect of olanzapine treatment of schizophrenic patients on cognitive functions measured with neuropsychological tests. Experimental measures were performed before starting treatment, after six weeks and after 4–12 (mean 6 months) of olanzapine treatment. The improvement in all groups of psychopathological symptoms of schizophrenia was found, the effect on negative symptoms being more marked with longer duration of olanzapine administration. Treatment with olanzapine resulted in significant improvement of psychomotor speed and auditory learning, in lesser extent influenced working memory functions. The improvement of cognitive functions after olanzapine, especially of auditory memory and learning was more marked with longer duration of treatment.

Wstęp

W myśl aktualnych poglądów zaburzenia czynności poznawczych obok objawów pozytywnych (wytwórczych), negatywnych (ubytkowych) i afektywnych stanowią jeden z podstawowych wymiarów psychopatologicznych schizofrenii. Od czasu wprowadzenia leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji uzyskanie poprawy w zakresie objawów deficytu poznawczego stanowi istotny cel terapeutyczny u pacjentów z tą chorobą.

Dotychczasowe doświadczenia nad stosowaniem neuroleptyków tzw. typowych wskazują, że leczenie to powoduje ustąpienie lub złagodzenie objawów

wytwórczych, natomiast nie wywiera istotnego wpływu na objawy zaburzeń poznawczych. U większości chorych przyjmujących klasyczne leki neuroleptyczne pogorszenie funkcji poznawczych, zwłaszcza uczenia i pamięci, może być dodatkowo związane z koniecznością stosowania środków antycholinergicznych w celu łagodzenia objawów pozapiramidowych (Calev, 1983; Perlick i wsp., 1986; Spohn i Strauss, 1989). Stwierdzono, że chloropromazyna zaburza sprawność psychomotoryczną oraz funkcje uwagi, natomiast nie wpływa na wykonanie prostych zadań percepcyjnych i intelektualnych (Kornetsky i Mirsky, 1966; Mirsky i wsp., 1959; Hartley 1983). Leczenie wysokimi dawkami neuroleptyków typowych może powodować zaburzenia uwagi oraz funkcji motorycznych (King, 1990; Cassens i wsp., 1990; Cleghorn i wsp., 1990), natomiast dłuższe leczenie dawkami podtrzymującymi prowadzi do złagodzenia ich ujemnego wpływu na funkcje poznawcze.

Wyniki badań neuropsychologicznych wskazują, że neuroleptyki typowe nie powodują poprawy w zakresie wykonania Testu Sortowania Kart Wisconsin (Berman i wsp., 1986), Testu Symboli Cyfr (Medallia i wsp., 1988) czy Testu Stroopa (Classen i Laux, 1988). Nie wykazano także poprawy w zakresie krótkotrwałej pamięci operacyjnej i pamięci odroczonej (Cassens i wsp., 1990; Medallia i wsp., 1988). Leki te nie poprawiają także wyników w teście uwagi CPT (Continuous Performance Test) (Cassens i wsp., 1990; Spohn i Strauss, 1989; Bilder i wsp., 1992). Badania przeprowadzone przez Sweeneya i wsp. (1991) u chorych na schizofrenię po roku leczenia neuroleptykami typowymi nie wykazały poprawy w zakresie sprawności psychomotorycznych, uwagi, pamięci słownej i funkcji wykonawczych.

Leki z grupy fenotiazyn o słabszym działaniu sedatywnym (np. perfenazyna, trifluoperazyna) mogą poprawiać niektóre sprawności poznawcze (Dimascio i wsp., 1963). Po leczeniu tymi środkami uzyskano poprawę w zakresie czasu reakcji w teście Stroopa i polepszenie fluencji słownej, natomiast nie stwierdzono poprawy pamięci operacyjnej, w szczególności wzrokowo-przestrzennej (Borkowska i wsp., 1997; 1998).

Neuroleptyki nowej generacji, do których należą takie leki, jak klozapina, risperidon i olanzapina wykazują działanie antagonistyczne w odniesieniu do receptorów serotonergicznym 5-HT_{2a}, które najbardziej skupione są w korze czołowej, strukturze związanej ze złożonymi czynnościami neurokognitywnymi, m.in. procesami pamięci operacyjnej (Altman i Normile, 1988). Ponadto leki te, w przeciwieństwie do neuroleptyków typowych, wywierają w dawkach terapeutycznych znacznie mniejsze działanie na układ pozapiramidowy, a niektóre, jak np. risperidon, mają niewielkie działanie sedatywne i pozbawione są działania antycholinergicznego. Najwięcej danych na temat wpływu neuroleptyków atypowych na dysfunkcje poznawcze w schizofrenii dotyczy risperidonu i klozapiny, znacznie mniej badań przeprowadzono nad olanzapiną.

Leczenie risperidonem powoduje poprawę sprawności motorycznej, koncentracji uwagi, pamięci operacyjnej i wybiórczości uwagi (Green i wsp., 1997; Stip i Lussier, 1996). W badaniach porównawczych risperidonu i haloperidolu

Kern i wsp. (1998) stwierdzili większą poprawę w zakresie funkcji werbalnych oraz sprawności pamięci odroczonej oraz poprawę czasów reakcji, uczenia proceduralnego i sprawności manualnych u chorych leczonych risperidonem. Risperidon, w porównaniu z innymi neuroleptykami, w większym stopniu usprawnia pamięć operacyjną i funkcje związane z jej prawidłowym działaniem (Borkowska i wsp., 1998; Saykin i wsp., 1991). Korzystne działanie risperidonu na funkcje poznawcze w schizofrenii można stwierdzić już w pierwszych tygodniach leczenia. Stwierdzono np., że u chorych na schizofrenię risperidon powoduje znaczną poprawę pamięci operacyjnej, funkcji wykonawczych i funkcji psychomotorycznych już po 28 dniach leczenia (Borkowska i wsp., 1999), natomiast Green i wsp. (1997) stwierdzili istotne polepszenie wyników w testach neuropsychologicznych oceniających pamięć operacyjną oraz fluencję słowną po 6 tygodniach leczenia risperidonem.

Klozapina w dawkach terapeutycznych praktycznie nie wywiera działania na układ pozapiramidowy, co związane jest ze słabszym blokowaniem przez lek receptorów dopaminergicznych D_2 , jak również z działaniem antycholinergicznym. Po leczeniu klozapiną stwierdzono poprawę szybkości motorycznej i poprawę wykonania testu labiryntów o zwiększonym stopniu trudności, a także poprawę funkcji uwagi, zwiększenie fluencji słownej, skrócenie czasu planowania i wykonania zadań oraz poprawę odtwarzania bezpośredniego. Nie wykazano natomiast poprawy pamięci wzrokowej, pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych oraz myślenia koncepcyjnego. Leczenie klozapiną może osłabiać wzrokowo-przestrzenną pamięć operacyjną i funkcje wykonawcze (Gallhofer i wsp., 1996 a, b; Buchanan i wsp., 1994; Hagger i wsp., 1993; Lee i wsp., 1994), powoduje też zmniejszenie liczby poprawnie ułożonych kategorii w Teście Sortowania Kart Wisconsin, co może odzwierciedlać nasilenie zaburzeń pamięci operacyjnej po leczeniu tym lekiem (Schall i wsp., 1998).

Olanzapina jest nowym atypowym lekiem antypsychotycznym o wieloreceptorowym mechanizmie farmakologicznym. Wywiera ona działanie na receptory D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , α_1 , H_1 , $5HT_{2A}$, $5HT_{2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$, M_1 – M_5 . Jest skuteczna w leczeniu zarówno objawów pozytywnych schizofrenii, a także objawów negatywnych i afektywnych, posiada także działanie normotymiczne oraz tylko w minimalnym stopniu powoduje objawy pozapiramidowe i hormonalne. Z uwagi na podobny profil receptorowy jak klozapina, olanzapina może wywierać podobne działanie na dysfunkcje poznawcze u chorych na schizofrenię. Ostatnie badania wykazały, że leczenie olanzapiną poprawia fluencję słowną, pamięć werbalną, uwagę oraz szybkość psychomotoryczną. Nie stwierdzono natomiast poprawy w zakresie uczenia się i pamięci wzrokowo-przestrzennej, pamięci operacyjnej oraz funkcji wykonawczych (Meltzer i McGurk, 1999; Purdon, 1999).

Celem niniejszej pracy było określenie wpływu długotrwałego leczenia olanzapiną na objawy psychopatologiczne schizofrenii oraz na wyniki wykonanych testów neuropsychologicznych.

Osoby badane

Badaniem objęto 16 chorych (7 mężczyzn, 9 kobiet), w wieku 20 do 48 lat (średnia wieku 30 ± 9 lat), hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii Akademii Medycznej w Bydgoszczy oraz w Klinice Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu, u których zgodnie z klasyfikacją ICD-10 postawiono rozpoznanie schizofrenii. Długość choroby wynosiła u nich od 0,5–15 lat, średnio 4 ± 4 lata. Wszyscy chorzy wyrazili zgodę na udział w badaniach, po wyjaśnieniu ich celu i charakteru.

Badania kliniczne i eksperymentalne wykonywano trzykrotnie: w okresie nasilenia objawów choroby przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego, po 5–7 dniach nie pobierania leków neuroleptycznych, po 6 tygodniach leczenia oraz po 4–12 (średnio po 6) miesiącach leczenia olanzapiną. Wszyscy chorzy leczeni byli olanzapiną w dawce 10–20 mg na dobę, średnio 11 mg na dobę.

Metody badań

Ocena psychometryczna

Oceny psychometrycznej nasilenia objawów psychopatologicznych dokonano za pomocą Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay i wsp., 1987), z wyróżnieniem skali całkowitej, objawów pozytywnych, objawów negatywnych oraz innych objawów psychopatologicznych. Średnie nasilenie objawów psychopatologicznych w całkowitej skali PANSS wyniosło przed leczeniem 108 ± 17 punktów.

Metody badań neuropsychologicznych

W ocenie neuropsychologicznej zastosowano Test Łączenia Punktów (Trail Making Test – TMT) części A i B, Test Stroopa, części A i B oraz Test Uczenia Słuchowego Reya i Test Fluencji Słownej, wersję literową.

Test Łączenia Punktów A (Trail Making Test) Reitana służy do oceny szybkości psychomotorycznej, natomiast część B bada wzrokowo-przestrzenną pamięć operacyjną i zdolność przełączania się na nowe kryterium po wyuczeniu jednej zasady reagowania. Oceniano czas wykonania zadania w części A i B oraz poprawność jego wykonania.

Test Stroopa (Stroop Color-Word Interference Test) służy do badania werbalnej pamięci operacyjnej. Oceniano czas oraz poprawność wykonania testu.

Test uczenia słuchowego Reya służy do oceny sprawności uczenia werbalnego oraz badania słuchowej pamięci odroczonej. Oceniano tutaj liczbę zapamiętanych słów, przypominanie odroczone, poprawność rozpoznawania słów uprzednio wyuczonych z listy słów dodatkowych oraz przypominanie po dystrakcji.

Test fluencji słownej bada zdolność do wypowiadania słów zgodnie z narzuconym przez badającego kryterium. Zastosowano wersję literową testu, w którym zadanie osoby badanej polegało na wypowiadaniu słów rozpoczynających się na litery F, A, S. Oceniano liczbę poprawnie wypowiedzianych słów oraz liczbę słów persewerowanych.

Wyniki

W tabeli 1 przedstawiono nasilenie objawów psychopatologicznych w skali PANSS u chorych na schizofrenię przed rozpoczęciem leczenia oraz po 6 tygodniach i 4–12 (śr. 6) miesiącach leczenia olanzapiną.

Tabela 1. Nasilenie objawów psychopatologicznych w skali PANSS u 16 chorych na schizofrenię przed leczeniem oraz po 6 tygodniach i 4–12 miesiącach leczenia olanzapiną. Wartości średnie \pm SD

	przed leczeniem	po 6 tyg. leczenia	po 4–12 mies. leczenia	Test ANOVA Friedmana (p <)
PANSS całkowity	108 \pm 17	88 \pm 16	63 \pm 16	0,0001
PANSS pozytywne	20 \pm 5	14 \pm 5	11 \pm 3	0,0001
PANSS negatywne	30 \pm 6	26 \pm 6	18 \pm 5	0,0001
PANSS ogólne	58 \pm 11	48 \pm 9	33 \pm 9	0,0001

Stosowanie olanzapiny spowodowało istotną redukcję w zakresie nasilenia wszystkich objawów psychopatologicznych zarówno po 6 tygodniach, jak i po 4–12 miesiącach leczenia (test ANOVA – Friedmana dla danych nieparametrycznych). W pierwszym okresie 6 tygodni leczenia największa poprawa dotyczyła objawów pozytywnych (wytwórczych), natomiast znacząca poprawa w zakresie objawów negatywnych (ubytkowych) oraz psychopatologii ogólnej nastąpiła dopiero po dłuższym leczeniu olanzapiną.

W tabeli 2 przedstawiono wyniki uzyskane przez chorych na schizofrenię w badaniach neuropsychologicznych przed rozpoczęciem leczenia oraz po 6 tygodniach i 4–12 miesiącach leczenia olanzapiną.

Wyniki testu TMT zarówno w części A jak i B uległy poprawie po 6 tygodniach oraz po 4–12 miesiącach leczenia. Istotna poprawa w części A testu, co wskazuje na polepszenie szybkości psychomotorycznej, nastąpiła już po 6 tygodniach leczenia olanzapiną. Porównanie wyników uzyskanych przez badanych chorych w TMT B przed leczeniem i po 4–12 miesiącach leczenia wykazało również poprawę wykonania (p < 0,05, test Wilcoxon).

W teście Stroopa nie uzyskano istotnej poprawy w zakresie szybkości czytania słów w części pierwszej testu oraz sprawności wykonania drugiej części testu. Porównanie natomiast wyników uzyskanych po 6 tygodniach leczenia i po 4–12 miesiącach leczenia z pomiarem początkowym wykazało niewielką poprawę

Tabela 2. Wyniki uzyskane przez chorych na schizofrenię w badaniach neuropsychologicznych przed leczeniem, po 6 tygodniach leczenia oraz po 4–12 miesiącach leczenia olanzapiną. Wartości średnie \pm SD

	przed leczeniem	po 6 tyg. leczenia	po 4–12 mies. leczenia	Test ANOVA Friedmana
TMT A (sek)	56 \pm 27	36 \pm 14	30 \pm 11	P < 0,002
TMT B (sek)	126 \pm 58	102 \pm 58	79 \pm 35	ns
Stroop A (sek)	27 \pm 7	25 \pm 6	27 \pm 7	ns
Stroop B (sek)	107 \pm 66	64 \pm 16	74 \pm 20	ns
Stroop perseweraże (n)	4 \pm 5	2 \pm 2	1 \pm 1	P < 0,02
Rey liczba słów	9 \pm 3	10 \pm 3	13 \pm 2	P < 0,001
Rey przypom. odroc. (n)	6 \pm 3	7 \pm 3	10 \pm 2	P < 0,001
Rey słowa poprawnie rozpoznane	11 \pm 3	12 \pm 2	14 \pm 3	P < 0,005
Rey słowa rozpoznane nieprawidłowo	2 \pm 2	2 \pm 1	0,2 \pm 0,5	P < 0,001
Rey liczba słów po dystrakcji	5 \pm 2	4 \pm 2	4 \pm 1	ns
Test Fluencji Słownej – liczba słów	32 \pm 10	34 \pm 10	35 \pm 11	ns
Test Fluencji Słownej – 1. perseweraże	2 \pm 2	1 \pm 1	1 \pm 1	ns

($p < 0,05$). Poprawa uzyskana w teście Stroopa B po 6 tygodniach leczenia okazała się jednak mało stabilna, na co wskazuje pogorszenie wyników po 4–12 miesiącach leczenia olanzapiną. Świadczy to o słabszym korygującym wpływie olanzapiny na funkcje słownej pamięci operacyjnej u chorych na schizofrenię. Po leczeniu olanzapiną nastąpiła natomiast istotna poprawa w zakresie poprawności wykonania drugiej części testu Stroopa polegająca na zmniejszeniu tendencji do reagowania zgodnie z wcześniej wyuczonym kryterium, co spowodowało zmniejszenie tendencji do perseweraże słów.

Wyniki uzyskane przez chorych na schizofrenię po leczeniu olanzapiną w teście uczenia słuchowego Reya uległy istotnej poprawie w zakresie wszystkich badanych parametrów. Po leczeniu olanzapiną istotnie zwiększyła się liczba odtworzonych słów w przypominaniu bezpośrednim oraz liczba słów w przypominaniu odroczone, co świadczy o polepszeniu sprawności uczenia słuchowego. Nie zwiększyła się natomiast liczba słów odtworzonych po zastosowaniu bodźca rozpraszającego, co świadczy o mniejszym wpływie leczenia olanzapiną na zaburzenia uwagi oraz zwiększoną w schizofrenii podatność na bodźce rozpraszające.

W teście fluencji słownej wyniki osiągnięte przez badanych chorych zarówno w zakresie liczby wypowiedzianych słów, jak i liczby perseweraże nie uległy istotnej poprawie po leczeniu olanzapiną, co wskazuje na niewielki wpływ leczenia na sprawność fluencji słownej.

Omówienie

Leczenie olanzapiną powodowało istotną poprawę w zakresie wszystkich grup objawów psychopatologicznych schizofrenii, przy czym najszybsza poprawa dotyczyła objawów wytwórczych. Po dłuższym okresie podawania leku na-

stąpiła natomiast istotna poprawa w zakresie objawów negatywnych oraz pozostałych objawów psychopatologicznych. Potwierdzają to wyniki badań wskazujących na skuteczność leczenia olanzapiną szerokiego spektrum objawów schizofrenii (Beasley i wsp., 1997).

Wyniki badań neuropsychologicznych wykazały poprawę po leczeniu olanzapiną przede wszystkim w zakresie słuchowego uczenia bezpośredniego oraz słuchowej pamięci odroczonej. Poprawa ta jest widoczna zwłaszcza przy długotrwałym leczeniu. Nie stwierdzono istotnego wpływu leczenia olanzapiną na zaburzenia uwagi i pamięci słuchowej pod wpływem pojawiających się bodźców rozpraszających, co wskazuje na brak korygującego wpływu leczenia olanzapiną na zwiększoną u chorych na schizofrenię podatność na dystrakcję.

Leczenie olanzapiną powodowało istotną poprawę w zakresie szybkości psychomotorycznej w badaniu testem TMT A, natomiast tylko w niewielkim stopniu wpływało na funkcje wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej, nawet przy dłuższym stosowaniu. Potwierdza to wyniki nielicznych jak dotychczas badań przeprowadzonych przez innych autorów, w których po leczeniu olanzapiną stwierdzono poprawę w zakresie fluencji słownej, pamięci werbalnej, niektórych parametrów uwagi oraz szybkości psychomotorycznej. Nie stwierdzono natomiast poprawy w zakresie uczenia się i pamięci wzrokowo-przestrzennej, pamięci operacyjnej oraz funkcji wykonawczych (Meltzer i McGurk, 1999; Purdon, 1999). We wcześniejszych pracach podobne wyniki uzyskano w badaniach klozapiny – leku najbardziej pod względem profilu farmakologicznego zbliżonego do olanzapiny, gdzie wykazano korzystny wpływ podawania leku na szybkość psychomotoryczną, zaburzenia uwagi, a także na zwiększenie fluencji słownej, skrócenie czasu planowania i wykonania zadań oraz poprawę odtwarzania bezpośredniego. Nie stwierdzono natomiast poprawy pamięci wzrokowej, pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych oraz myślenia koncepcyjnego (Gallhofer, 1996a,b; Buchanan i wsp., 1994; Hagger i wsp., 1993; King, 1990).

Wyniki testów neuropsychologicznych u chorych na schizofrenię wykazały większą poprawę po dłuższym stosowaniu olanzapiny, podczas gdy po okresie 6-tygodniowego leczenia nie uzyskano istotnej poprawy lub stwierdzono nawet nieznaczne pogorszenie wykonania niektórych testów. Długotrwałe stosowanie olanzapiny w ustalonej dawce terapeutycznej poprawia w szczególności sprawność słuchowego uczenia bezpośredniego oraz słuchowej pamięci odroczonej, a także w mniejszym stopniu sprawność wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej mierzonej testem TMT B. Podobne obserwacje poczyniono w przypadku neuroleptyków typowych, gdzie stwierdzono zmniejszenie ich niekorzystnego wpływu na funkcje poznawcze, a nawet poprawę niektórych sprawności w okresie dłuższego leczenia podtrzymującymi dawkami tych leków (Hartley, 1983; Kornetsky i Mirsky, 1966).

Istnieje możliwość, że leki neuroleptyczne nowej generacji w zróżnicowany sposób wpływają na poprawę czynności poznawczych u chorych na schizofrenię. W badaniach porównawczych działania neuroleptyków atypowych na

funkcje poznawcze w schizofrenii Gallhofer i wsp. (Gallhofer, 1996a) stwierdzili, że w teście labiryntów klozapina poprawia przede wszystkim czas wykonania zadania, natomiast risperidon dokładność wykonania testu. W badaniach porównujących wpływ klozapiny, risperidonu i olanzapiny stwierdzono po leczeniu klozapiną poprawę uwagi i fluencji słownej, w mniejszym stopniu funkcji wykonawczych oraz brak poprawy pamięci operacyjnej i pamięci odroczonej. Risperidon wywierał korzystny wpływ na funkcje wykonawcze i pamięć operacyjną oraz uwagę, w mniejszym stopniu uczenie werbalne. Olanzapina natomiast poprawiała sprawność uczenia i pamięci werbalnej, fluencję słowną, nie miała natomiast korzystnego działania na funkcje pamięci operacyjnej oraz pamięci i uczenia wzrokowego (Meltzer i McGurk, 1999; Purdon, 1999; Sharma i Mockler, 1999; Sharma, 1999). Wyniki uzyskane w niniejszej pracy zdają się potwierdzać powyższe dane.

Wnioski

1. Leczenie olanzapiną powoduje poprawę w zakresie wszystkich objawów psychopatologicznych schizofrenii; wpływ na objawy negatywne oraz psychopatologię ogólną jest bardziej wyraźny przy dłuższym stosowaniu leku.
2. Leczenie olanzapiną powoduje istotną poprawę w zakresie szybkości psychomotorycznej i uczenia słuchowego, natomiast w mniejszym stopniu wpływa na funkcje pamięci operacyjnej.
3. Poprawa funkcji poznawczych, zwłaszcza w zakresie pamięci i uczenia słuchowego, bardziej widoczna jest po dłuższym okresie stosowania olanzapiny.

Piśmiennictwo

1. Altman H.J., Normile H.J.: What is the nature of the role of the serotonergic nervous system in learning and memory: prospects for development of an effective treatment strategy for senile dementia. *Neurobiol. Aging*, 1988, 9, 627–638.
2. Beasley C. M., Tollefson G.D., Tran P.V.: Efficacy of olanzapine: an overview of pivotal clinical studies. *J. Clin. Psychiatry* 1997, 58 (suppl. 10), 7–12.
3. Berman K.F., Zec R.F., Weinberger D.R.: Psychologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. Role of neuroleptic treatment, attention and mental effort. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1986, 43, 126–35.
4. Bilder R.M., Turkel E., Lipschutz-Broch L., Lieberman J.A.: Antipsychotic medication effects on neuropsychological functions. *Psychopharmacol. Bull.* 1992, 28, 353–366.
5. Borkowska A., Dróżdż W., Rybakowski J., Araszkievicz A.: Wpływ leczenia neuroleptycznego na aktywację mózgową mierzoną metodą CLEM oraz funkcje płata czołowego mierzone testami neuropsychologicznymi u chorych na schizofrenię. *Pamiętnik VIII Gdańskich Dni Lecznictwa Psychiatrycznego*, 1997, 105–110.
6. Borkowska A., Rybakowski J., Linka M., Araszkievicz A.: The effect of treatment with risperidone compared with phenothiazine neuroleptics on neuropsychological measurements in patients with schizophrenia. *International Academy for Biomedical Drug Research, Novel*

- Therapeutic Strategies in the Schizophrenic Spectrum and Mood Disorders Venice, 13–14 March, 1998, 148.
7. Borkowska A., Rybakowski J., Rajewski A., Araszkievicz A.: Wpływ leczenia risperidonem na objawy psychopatologiczne oraz na wyniki wybranych testów neuropsychologicznych i okulomotorycznych u chorych na schizofrenię. *Psychiatr. Pol.* 2000 (w druku).
 8. Buchanan R.W., Holstein C., Breier A.: The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biol. Psychiatry*, 1994, 36, 717–725.
 9. Calev A.: Anticholinergic drugs and memory. *Br. J. Psychiatry*, 1983, 143, 422–23.
 10. Cassens G., Inglis A.K., Applebaum P.S., Gutheil T.G.: Neuroleptics: effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients. *Schizophr. Bull.* 1990, 16, 477–499.
 11. Classen W., Laux G.: Sensorimotor and cognitive performance of schizophrenic inpatients treated with haloperidol, flupentixol or clozapine. *Pharmacopsychiatry*, 1988, 21, 295–297.
 12. Cleghorn J.M., Kaplan R.D., Szechtman B., Szechtman H., Brown G.M.: Neuroleptic drug effects on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1990, 3, 11–19.
 13. Dimascio A., Havens L.L., Klerman G.L.: The psychopharmacology of phenothiazine compounds: a comparative study of the effects of chlorpromazine, promethazine, trifluoperazine and perphenazine in normal males. *Introductions, aimand methods. J. Nerv. Ment. Dis.*, 1963, 136, 15–28.
 14. Gallhofer B., Bauer U., Gruppe H., Krieger S., Lis S.: First episode schizophrenia: the importance of compliance and preserving cognitive function. *J. Pract. Psychiatry Behav. Health*, 1996a, 2, 165–245.
 15. Gallhofer B., Bauer U., Lis S., Krieger S., Gruppe H.: Cognitive dysfunctions in schizophrenia: comparison of treatment with atypical antipsychotic agents and conventional neuroleptics drugs. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1996b, 6, 2–13.
 16. Green M., Nuechterlen K., Breitmeyer B.: Backward masking performance in unaffected siblings of schizophrenic patients. Evidence for a vulnerability indicator. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1997, 54, 465–472.
 17. Hagger C., Buckley P., Kenny J.T., Friedman L., Ubogy D., Meltzer H.Y.: Improvement of cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol. Psychiatry*, 1993, 34, 702–712.
 18. Hartley L.R.: Arousal, temporal and spatial uncertainty and drug effects. *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 1983, 7, 29–37.
 19. Katz M., Buschbaum M., Siegel B., Wu J., Haier R., Bunney W.: Corelation patterns of cerebral glucose metabolism in never-medicated schizophrenics. *Neuropsychobiology*, 1996, 33, 1–11.
 20. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A.: The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987, 13, 261–276.
 21. Kern R., Green M.F., Marshall B.D., Wirshing W.C., Wirshind D., McGurk S., Marder S., Mintz J.: Risperidone vs haloperidol on reaction time, manual dexterity, and motor learning in treatment-resistant schizophrenia patients. *Biol. Psychiatry*, 1998, 44, 726–732.
 22. King D.J.: The effect of neuroleptic on cognitive and psychomotor function. *Br. J. Psychiatry* 1990, 157, 799–811.
 23. Kornetsky C., Mirsky A.F.: On certain psychopharmacological and psychological differences between schizophrenic and normal persons. *Psychopharmacologia*, 1966, 8, 309–318.
 24. Lee M.A., Thompson P.A., Meltzer H.Y.: Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 1994, 55, Suppl.8, 82–87.
 25. Medallia A., Gold J., Merriam A.: The effects of neuroleptics on neuropsychological test results of schizophrenics. *Arch. Clin. Neuropsychol.*, 1988, 3, 249–271.
 26. Meltzer H.Y., McGurk S.R.: The effect of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 1999, 25, 233–255.
 27. Mirsky A.F., Primac D.W., Bates R.: The effects of chlorpromazine and secoarbitol on the continuous performance test. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1959, 128, 12–17.

28. Perlick D., Stastny P., Katz J., Mayer M., Mattis S.: Memory deficits and anticholinergic levels in chronic schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 1986, 143, 230–232.
29. Purdon S.E.: Cognitive impairment in schizophrenia with novel antipsychotic medications. *Schizophr. Res.*, 1999, 35, 51–60.
30. Saykin A.J., Gur R.C., Mozley P.D., Mozley L.H., Resnick S.M., Kester D.B., Stafniak P.: Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1991, 48, 618–624.
31. Schall U., Catts S., Chaturvedi S., Liebert B., Redenbach B., Karayanidis F., Ward B.: The effect of clozapine therapy on frontal lobe dysfunction in schizophrenia: neuropsychology and event-related potential measures. *Schizophr. Res.* 1998, 1, 19–29.
32. Sharma T., Mockler D.: The cognitive efficacy of atypical antipsychotics in schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1998, 18, 12–19.
33. Sharma T.: Cognitive effects of conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 1999, 174, 38, 44–51.
34. Spohn H.E., Strauss M.E.: Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.* 1989, 98, 367–380.
35. Stip E., Lussier J., The effect of risperidone on cognition in patients with schizophrenia. *Can. J. Psychiatry*, 1996, 41, Suppl.2, 35–40.
36. Sweeney J.A., Kelip J.G., Haas G.L., Hill J., Weiden P.J.: Relationships between medication treatments and neuropsychological tests performance in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1991, 37, 297–308.