

Alina Borkowska, Janusz Rybakowski

Wpływ leczenia neuroleptycznego na funkcje neurokognitywne u chorych na schizofrenię*

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

1. Funkcje neurokognitywne u chorych na schizofrenię

Po raz pierwszy na występowanie deficytów poznawczych u chorych na schizofrenię zwrócił sto lat temu uwagę Kraepelin (1913), nazywając tę chorobę *dementia praecox*. Przed półwieczem Hunt i Cofer (1944) stwierdzili u chorych na schizofrenię obniżenie ilorazu inteligencji w porównaniu z osobami zdrowymi. Wyniki współczesnych badań wskazują, że iloraz inteligencji u chorych na schizofrenię ulega wyraźnemu obniżeniu w okresie przedchorobowym, przy czym największe znaczenie mają dwa lata przed wystąpieniem pierwszego epizodu schizofrenii (Frith, 1995). Pomimo tych i wielu innych informacji, wskazujących na istnienie w schizofrenii zaburzeń funkcji poznawczych, przez wiele lat uważano, że wynikają one z innych objawów choroby, takich jak zaburzenia motywacji, czy objawy wytwórcze.

Zastosowanie do badań nad schizofrenią nowoczesnych metod neuroobrazowania umożliwiło stwierdzenie w tej chorobie różnorodnych anomalii strukturalnych i funkcjonalnych mózgu dotyczących kory czołowej, a zwłaszcza przedczołowej, zakrętu obręczy, płatów skroniowych i struktur limbicznych, jąder podstawy, a także struktur środkowych (np. ciało modzelowate). Zmiany te mają charakter utrwalony i mogą odzwierciedlać zaburzenia rozwoju mózgu w schizofrenii (Cleghorn i wsp., 1991; Liddle, 1995; Katz i wsp., 1996). Stanowią one prawdopodobnie podłoże dla charakterystycznych w schizofrenii zaburzeń funkcji poznawczych.

Szczególnie istotne u chorych na schizofrenię są zaburzenia funkcjonowania kory czołowej i przedczołowej mózgu (Goldman-Rakic, 1991; Wible i wsp., 1995; Spence i wsp., 1998). Najbardziej zmiennymi okazały się tu zaburzenia pamięci operacyjnej (working memory), odpowiedzialnej za prawidłowe włączanie informacji w zależności od wymogów sytuacji, za przechowywanie przez pewien czas informacji na temat kryteriów aktualnie wykonywanych

* Praca wykonana w ramach grantu KBN 4P05B 065 12

czynności oraz za zdolności przełączania się na nowe zasady działania (Baxter i Liddle, 1998). Dysfunkcja tego regionu mózgu u chorych na schizofrenię powoduje zaburzenia funkcji abstrakcyjnych i procesów planowania, a także funkcji wykonawczych (executive functioning), umożliwiających poprawne rozwiązywanie bieżących problemów oraz prawidłową adaptację do zmieniających się warunków otoczenia (Green, 1997).

W schizofrenii znaczącą rolę odgrywają także zaburzenia selektywności oraz trwałości uwagi, upośledzenie procesów selekcji i przetwarzania informacji. Stanowią one odzwierciedlenie dysfunkcji ośrodków podkorowych (np. jąder podstawy mózgu) i są przyczyną zaburzeń percepcji bodźców (Rund i wsp., 1997; Green, 1998).

Nieprawidłowości w czynności struktur środkowych mózgu u chorych na schizofrenię wiążą się z kolei z zaburzeniami lateralizacji funkcji poznawczych oraz zaburzeniami aktywacji półkulowej (Andreasen, 1995). Już w latach siedemdziesiątych autorzy amerykańscy przy zastosowaniu metody bocznego, skojarzonego ruchu gałek ocznych (Conjugate Lateral Eye Movement – CLEM) stwierdzili u chorych na schizofrenię nadmierną aktywację lewej półkuli w reakcji na bodźce przestrzenne i emocjonalne, przetwarzane u ludzi zdrowych zwykle przez prawą półkulę (Gur, 1978; Schweizer, 1979). Również wyniki naszych badań wykonanych tą metodą u chorych na schizofrenię paranoidalną, w okresie nasilenia objawów wytwórczych, wykazały nadmierną aktywizację lewej półkuli w reakcji na bodźce „prawopółkulowe” (Borkowska i Rybakowski, 1997). Dane te potwierdzają również wyniki badania sprawności odbioru bodźców słuchowych przez lewą i prawą półkulę metodą słuchania dychotycznego, wskazujące na zwiększoną aktywację lewej półkuli mózgu u chorych na schizofrenię (Bruder i wsp., 1995; Karny i Nachson, 1995) oraz wyniki badań wskazujące na zwiększone nasilenie metabolizmu glukozy i przepływu krwi w lewej okolicy czołowej u chorych z objawami wytwórczymi schizofrenii (Berman i wsp., 1993).

Odzwierciedleniem dysfunkcji struktur podkorowych są m.in. zaburzenia ruchów gałek ocznych, które obecnie uważa się za neurofizjologiczny marker procesu schizofrenicznego. Zaburzenia te polegają na występowaniu skokowych ruchów wtrąconych gałek ocznych, upośledzających proces śledzenia poruszającego się obiektu, a także utrudniające celową koncentrację wzroku na punkcie statycznym. Występują one u ok. 80% chorych na schizofrenię oraz u około połowy ich krewnych pierwszego stopnia. Występowanie rodzinne tych zaburzeń wskazuje na możliwość genetycznego uwarunkowania procesów prowadzących do zaburzeń rozwoju mózgu (Holtzman i wsp., 1984; Levy i wsp., 1993; Thaker i wsp., 1996; Ross i wsp., 1998). Stwierdzono związek zaburzeń ruchów oczu z nieprawidłowościami w obrębie niektórych genów (Arolt, 1996; Litman i wsp., 1997) oraz z występującymi u chorych na schizofrenię zaburzeniami funkcji poznawczych, szczególnie uwagi i pamięci (Rosse i wsp., 1992). Wiele danych wskazuje, że deficyty poznawcze w schizofrenii są „pierwotnym” zaburzeniem w tej chorobie, a według niektórych autorów

stanowią nawet jej podstawową cechę (Saykin i wsp., 1991; Green, 1998). W badaniach bliźniąt monozygotycznych, z których tylko jedno choruje na schizofrenię, stwierdzono np. większe zaburzenia regionalnego przepływu krwi w korze przedczołowej oraz gorsze wykonanie testów neuropsychologicznych u bliźniaka chorego, w porównaniu z bliźniakiem zdrowym (Suddatn i wsp., 1990; Goldberg i wsp., 1990; Berman i wsp., 1992). W ostatnich kilku latach stwierdzono także, że deficyt poznawczy jest nie tylko jednym z najważniejszych objawów schizofrenii, ale też stanowi istotny czynnik warunkujący funkcjonowanie i przystosowanie społeczne chorych. Na podstawie stwierdzenia zmian w zakresie niektórych funkcji kognitywnych u chorych na schizofrenię można przewidzieć przyszłe zaburzenia ich funkcjonowania społecznego i zdolności adaptacyjnych (Harvey, 1998). Deficyty poznawcze w zakresie pamięci, funkcji wykonawczych i uwagi warunkują gorsze rokowanie długoterminowe u chorych na schizofrenię. W związku z tym pojawiły się nowe oczekiwania w stosunku do leczenia farmakologicznego schizofrenii, które powinno uwzględniać jego wpływ na funkcje poznawcze pacjenta.

2. Wyniki badań nad wpływem leków neuroleptycznych na funkcje poznawcze w schizofrenii

Neuroleptyki typowe działają przede wszystkim poprzez blokowanie receptorów dopaminergicznych typu D_2 . Stwierdzono, że silne oddziaływanie na receptory dopaminergiczne D_2 może nasilać spowolnienie ruchowe, natomiast działanie sedatywne, wynikające z blokowania receptorów histaminowych H_1 , może powodować znaczne upośledzenie funkcji poznawczych. Profil farmakologiczny danego leku może więc określać jego wpływ na czynności poznawcze. Neuroleptyki typowe, takie jak chlorpromazyna i tiorydazyna oraz neuroleptyki nowe, takie jak kłozapina i olanzapina, które wykazują silne działanie na receptory H_1 , mogą powodować niekorzystne zmiany w zakresie niektórych czynności poznawczych. Neuroleptyki typowe posiadające działanie antycholinergiczne mogą również wykazywać niekorzystne działanie na już upośledzone czynności poznawcze u chorych na schizofrenię, w szczególności na pamięć operacyjną i funkcje wykonawcze (Perlick i wsp., 1986; Spohn i Strauss, 1989). Ponadto u większości chorych przyjmujących leki neuroleptyczne występują objawy pozapiramidowe, wymagające zastosowania w celu korygującym środków antycholinergicznych, które dodatkowo pogarszają funkcje poznawcze, szczególnie uczenie i pamięć (Calev, 1983; Perlick i wsp., 1986; Spohn i Strauss, 1989; Tune i wsp., 1982).

Dawniejsze badania wykazały, że chlorpromazyna upośledza funkcje psychomotoryczne i ciągłość uwagi, osłabia odruch orientacyjny i czujność, natomiast nie wywiera istotnego wpływu na wykonanie prostych zadań percepcyjnych i intelektualnych (Kornetsky i Mirsky, 1966; Mirsky i wsp., 1959; Hartley, 1983). Natomiast leki z grupy fenotiazyn o słabszym działaniu sedatywnym

(perfenazyna i trifluoperazyna) nie powodowały podobnych zmian funkcji poznawczych (Dimascio i wsp., 1963). Leczenie wysokimi dawkami neuroleptyków typowych może powodować przede wszystkim zaburzenia uwagi oraz funkcji motorycznych (King, 1990; Cassens, 1990; Cleghorn i wsp., 1990). Przy dłuższym leczeniu dawkami podtrzymującymi tych leków następuje złagodzenie ich ujemnego wpływu na funkcje poznawcze. Wykonanie testów mierzących funkcje wykonawcze, jak np. Testu Sortowania Kart Wisconsin (Berman i wsp., 1986), Testu Symboli Cyfr (Medallia i wsp., 1988) oraz Testu Stroopa (Classen i Laux, 1988) nie uległo zmianie po leczeniu neuroleptykami typowymi. Podobnie nie zaobserwowano zmian w zakresie trwałości uwagi (w badaniu testem CPT: Continuous Performance Test), gdzie po leczeniu stwierdzano taki sam stopień zaburzeń uwagi jak przed leczeniem (Cassens i wsp., 1990; Spohn i wsp., 1989; Bilder i wsp., 1992). W wielu badaniach nie stwierdzono też poprawy w zakresie zaburzeń krótkotrwałej pamięci operacyjnej i pamięci odroczonej (Cassens i wsp., 1990; Medallia i wsp., 1988). Badania przeprowadzone przez Sweeneya i wsp. (1991) u chorych na schizofrenię po roku leczenia neuroleptykami typowymi, także nie wykazały poprawy w zakresie sprawności psychomotorycznych i uwagi, pamięci słownej i funkcji wykonawczych. Wyniki naszych wcześniejszych badań wykazały poprawę w zakresie czasu reakcji w teście Stroopa i polepszenie fluencji słownej po leczeniu neuroleptykami z grupy fenotiazyn, natomiast brak takiej poprawy w zakresie pamięci operacyjnej zarówno słownej, jak i wzrokowej (Borkowska i wsp., 1997b; Borkowska i wsp., 1998a).

Neuroleptyki nowej generacji, do których należą takie leki jak kłozapina, risperidon i olanzapina wykazują działanie antagonistyczne w odniesieniu do receptorów serotoniny (5-HT), szczególnie receptorów serotoninerгіcznych 5-HT_{2a}. W przeciwieństwie do neuroleptyków typowych wywierają one w dawkach terapeutycznych mniejsze działanie na układ pozapiramidowy, a niektóre (risperidon) mają tylko niewielkie działanie sedatywne i pozbawione są działania antycholinergicznego. Można więc oczekiwać, że u chorych leczonych tymi lekami nastąpi poprawa funkcji poznawczych.

Leczenie kłozapiną powoduje poprawę szybkości motorycznej, fluencji werbalnej i funkcji uwagi, przy jednoczesnym osłabieniu pamięci wzrokowej i funkcji wykonawczych (Buchanan, 1994; Hagger, 1993; Lee, 1994). W badaniu Lee i wsp., (1994) stwierdzono istotną poprawę fluencji słownej, uwagi oraz pamięci bezpośredniej po 6–12 tygodniach leczenia. Po leczeniu kłozapiną stwierdzono też poprawę w zakresie czasu planowania i wykonania zadań oraz lepszą sprawność rozwiązywania problemów w testach neuropsychologicznych, w porównaniu z leczeniem neuroleptykami typowymi. W grupie chorych leczonych kłozapiną stwierdzono natomiast istotne zmniejszenie liczby poprawnie ułożonych kategorii w Teście Sortowania Kart Wisconsin (Schall i wsp., 1998).

Leczenie risperidonem powoduje poprawę sprawności motorycznej, koncentracji uwagi, pamięci operacyjnej i wybiórczości uwagi (Gallhofer i wsp.,

1996; Stip i Lusier, 1996; Green i wsp., 1997). Badania Stip i Lussier (1996) wykazały, że po 12 tygodniach leczenia risperidonem chorzy na schizofrenię osiągnęli w testach uwagi wartości takie, jak osoby zdrowe. W badaniach porównawczych risperidonu i haloperydolu Kern i wsp. stwierdzili większą poprawę w zakresie funkcji werbalnych oraz sprawności pamięci odroczonej (1998a) oraz poprawę czasów reakcji, uczenia proceduralnego i sprawności manualnych (1998b) u chorych leczonych risperidonem, w porównaniu z chorymi leczonymi haloperydolem. Dane uzyskane przez Kee i wsp. (1998) wskazują, że leczenie risperidonem poprawia także zdolność różnicowania emocji, czego nie stwierdzono u chorych leczonych haloperydolem.

Gallhofer i wsp. (1996a,b) przeprowadzili badania testem złożonych (tzw. „czołowych”) labiryntów, polegającym na przemieszczaniu kursora poprzez drogę w labiryncie, wyświetlonego na monitorze komputera, przy pomocy pióra świetlnego (przy czym ręka znajduje się poza kontrolą wzrokową osoby badanej). Zadanie to wymaga sprawnej pamięci operacyjnej, a także dobrych funkcji wzrokowo-motorycznych. Stwierdzili oni znacznie lepszy poziom wykonania testów u chorych leczonych kłozapiną lub risperidonem, w porównaniu z chorymi otrzymującymi neuroleptyki typowe. Różnica ta była szczególnie widoczna w odniesieniu do koordynacji ruchowej podczas wykonywania zadań złożonych, które wymagały planowania sekwencji czynności. Kłozapina poprawiała przede wszystkim czas wykonania zadania, natomiast risperidon – dokładność wykonania testu. Chorzy z pierwszym epizodem schizofrenii po leczeniu neuroleptykami atypowymi uzyskali poziom sprawności funkcji poznawczych podobny jak osoby zdrowe.

Wyniki większości przedstawionych badań wskazują, że neuroleptyki nowej generacji mogą wywierać korzystny wpływ na różne sfery funkcji poznawczych. Odmienny profil receptorowy działania tych leków powoduje, że ich wpływ na funkcje poznawcze jest zróżnicowany: kłozapina np. poprawia przede wszystkim funkcje uwagi i fluencję słowną, natomiast risperidon w większym stopniu usprawnia pamięć operacyjną i funkcje związane z jej prawidłowym działaniem (Sharma i Mockler, 1998).

Zaburzenia ruchów gałek ocznych stanowią w zasadzie odzwierciedlenie utrwalonych dysfunkcji OUN. Wyniki wcześniejszych badań wskazywały na brak wpływu leczenia neuroleptycznego na ten deficyt (Holzman, 1978). Rea i wsp. (1989) stwierdzili natomiast, że leczenie neuroleptyczne zwiększa częstotliwość występowania małych sakad i zmniejsza częstotliwość występowania dużych sakad. Obecnie stwierdzono, że niektóre parametry skokowych ruchów gałek ocznych, takie jak ruchy wtrącone przyspieszające (anticipatory saccades) związane przede wszystkim z funkcjami uwagi, mogą częściowo być korygowane leczeniem neuroleptycznym, natomiast nie ma ono takiego wpływu na liniowy ruch oczu (smooth pursuit) (Sweeney, 1994). Stwierdzono też, że risperidon zmniejsza częstotliwość występowania wtrąconych ruchów skokowych oraz skraca czas trwania zaburzeń, w szczególności podczas fiksacji wzroku na punkcie (Borkowska i wsp, 1998b).

3. Wyniki badań własnych

Celem przeprowadzonych przez nas badań było systematyczne porównanie działania neuroleptyków typowych i atypowych na wykonanie testów neuropsychologicznych, aktywację półkulową oraz na wybrane parametry zaburzeń ruchów gałek ocznych u chorych na schizofrenię. Jako neuroleptyki typowe zastosowano leki z grupy fenotiazyn, blokujące przede wszystkim receptory D_2 , a jako neuroleptyk atypowy – risperidon działający głównie na receptory $5HT_{2a}/D_2$.

W badaniach uczestniczyło 20 chorych na schizofrenię, z których 10 było leczonych risperidonem (5 kobiet i 5 mężczyzn), w wieku 18–46 lat, średnia wieku 31 ± 8 lat. Średnia dawka risperidonu wynosiła 6 mg/dobę. Grupę porównawczą stanowiło 10 chorych na schizofrenię (5 kobiet i 5 mężczyzn), w wieku 19–48 lat, 36 ± 12 lat, leczonych neuroleptykami fenotiazynowymi: chlorpromazyną 2 osoby, flufenazyną 3 osoby, lewomepromazyną 2 osoby i perfenazyną 3 osoby.

Badanie funkcji neurokognitywnych przeprowadzono przed rozpoczęciem leczenia, w okresie, gdy chorzy nie otrzymywali leków przez 5–7 dni oraz po 6–10 tygodniach leczenia farmakologicznego.

Do oceny zaburzeń funkcji poznawczych zastosowano testy neuropsychologiczne oceniające funkcjonowanie płatów czołowych: Test Łączenia Punktów (Trail Making Test A & B – TMT), Test Stroopa oraz Test Fluencji Słownej – wersję literową.

Do oceny aktywacji półkulowej zastosowano badanie bocznego, skojarzonego ruchu gałek ocznych (CLEM) w reakcji na pytania przestrzenne i emocjonalne (prawopółkulowe) oraz poznawczo-informacyjne (lewopółkulowe), zgodnie z wcześniej przyjętą procedurą (Borkowska i Rybakowski, 1997a).

Badanie zaburzeń ruchów gałek ocznych przeprowadzono metodą detekcji w podczerwieni, podczas fiksacji wzroku na punkcie oraz podczas obserwacji liniowo poruszającego się punktu po krzywych Lisajou, gdzie analizowano częstotliwość ruchów wtrąconych szybkich ($RCS \leq 100$ ms) oraz dłużej trwających ($SCS > 100$ ms). Obliczenia wykonano dla lewego i prawego oka oddzielnie.

Oceny psychometrycznej dokonano przy użyciu skali PANSS. Przed rozpoczęciem leczenia nasilenie objawów w tej skali wynosiło średnio 113 ± 27 punktów, natomiast po 6–10 tygodniach leczenia średnio 75 ± 20 punktów.

W tabeli 1 przedstawiono wyniki badań testami neuropsychologicznymi, uzyskane przez chorych na schizofrenię przed i po leczeniu risperidonem lub neuroleptykami fenotiazynowymi.

W teście TMT chorzy leczeni risperidonem uzyskali znaczącą poprawę w zakresie czasu i dokładności wykonania testu, podczas gdy u chorych leczonych neuroleptykami z grupy fenotiazyn nie stwierdzono poprawy w wykonaniu tego testu.

W teście Stroopa zarówno chorzy leczeni risperidonem, jak i lekami fenotiazynowymi uzyskali znaczącą poprawę wykonania testu, przy czym istotne

Tabela 1. Wartości w skali PANSS oraz wyniki badań w testach TMT, Stroopa i Fluencji Słownej u chorych na schizofrenię – przed i po leczeniu risperidonem lub lekami z grupy fenotiazyn. Wartości średnie \pm SD

	Risperidon N=10		Leki fenotiazynowe N=10	
	Przed leczeniem	Po leczeniu	Przed leczeniem	Po leczeniu
PANSS	115 \pm 20	69 \pm 10**	111 \pm 27	81 \pm 18**
TMT A	90 \pm 53	48 \pm 18**	80 \pm 36	60 \pm 22 ns
TMT B	184 \pm 83	110 \pm 38**	182 \pm 99	181 \pm 88 ns
Test Stroopa A	40 \pm 21	25 \pm 10**	57 \pm 30	32 \pm 30**
Test Stroopa B	157 \pm 60	71 \pm 46***	198 \pm 90	81 \pm 58**
Persewercje	7 \pm 6	2 \pm 2*	9 \pm 9	7 \pm 6 ns
Test Fluencji Słownej	27 \pm 11	33 \pm 9*	24 \pm 12	30 \pm 12*

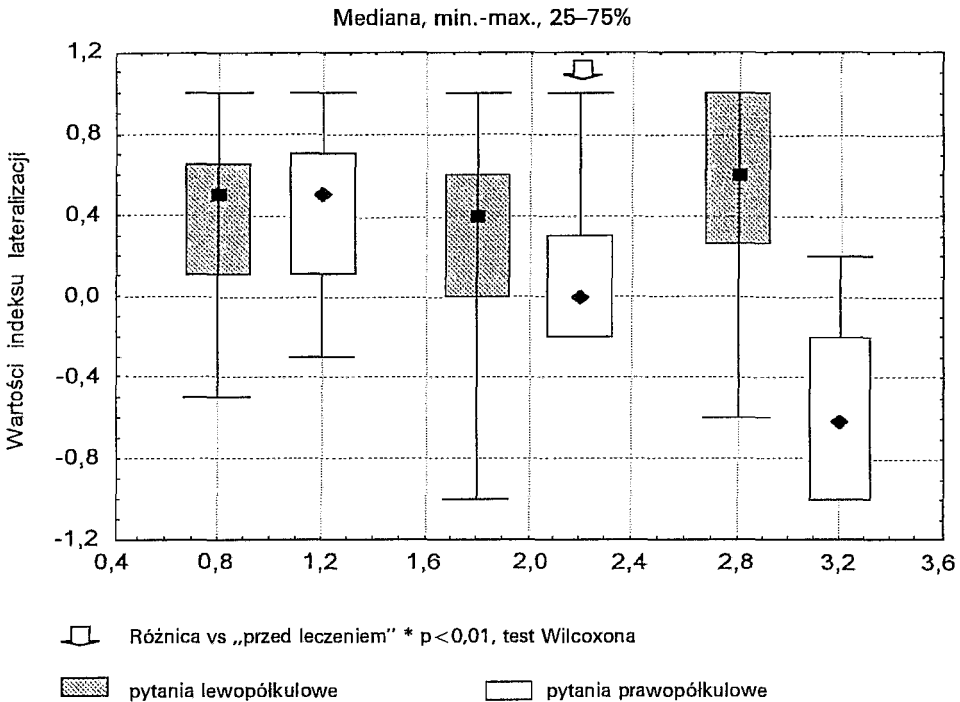
Różnice vs przed leczeniem: * p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 Test Wilcoxona

zmniejszenie liczby błędów persewercyjnych stwierdzono tylko u chorych leczonych risperidonem.

W obydwu badanych grupach chorzy uzyskali po leczeniu znacząco lepsze wyniki w Teście Fluencji Słownej.

Wyniki potwierdzają dane wskazujące, że neuroleptyki atypowe wywierają korzystny wpływ na funkcje poznawcze, w szczególności związane z czynnością płatów czołowych, takie jak: pamięć operacyjna, zdolność przewidywania i planowania działań oraz zdolność do zmiany kryterium reakcji. Chorzy leczeni risperidonem uzyskali lepsze wyniki we wszystkich testach neuropsychologicznych: fluencji słownej, teście Stroopa oraz w teście TMT, co świadczy o poprawie zarówno werbalnej, jak i wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej, a także o poprawie funkcji przestrzennych u tych chorych. Chorzy leczeni neuroleptykami fenotiazynowymi uzyskali także istotną poprawę w teście fluencji słownej i teście Stroopa, lecz nie zmniejszyła się u nich tendencja do persewercji słów, w porównaniu z wynikami uzyskanymi przez chorych leczonych risperidonem. Świadczy to o mniejszym wpływie neuroleptyków typowych na poprawę werbalnej pamięci operacyjnej. U chorych leczonych neuroleptykami typowymi nie stwierdzono poprawy wykonania testu TMT, co wskazuje na utrzymywanie się zaburzeń wzrokowo-przestrzennych, wydłużonego czasu reakcji, związanych z upośledzeniem funkcji motorycznych oraz na trudności w przełączaniu się na nowe kryterium reakcji w tym teście. Można więc stwierdzić, że pochodne fenotiazyny nie mają istotnego wpływu na poprawę wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej oraz na sprawność wzrokowo-motoryczną.

Na rycinie pierwszej przedstawiono wyniki badania bocznych, skojarzonych ruchów gałek ocznych w reakcji na pytania poznawczo-informacyjne (lewopółkulowe) oraz przestrzenne i emocjonalne (prawopółkulowe) u chorych na schizofrenię przed i po leczeniu risperidonem, w porównaniu z wynikami uzyskanymi przez osoby zdrowe.



Ryc. 1. Indeks lateralizacji dla pytań lewo i prawopółkulowych u chorych na schizofrenię przed i po leczeniu risperidonem

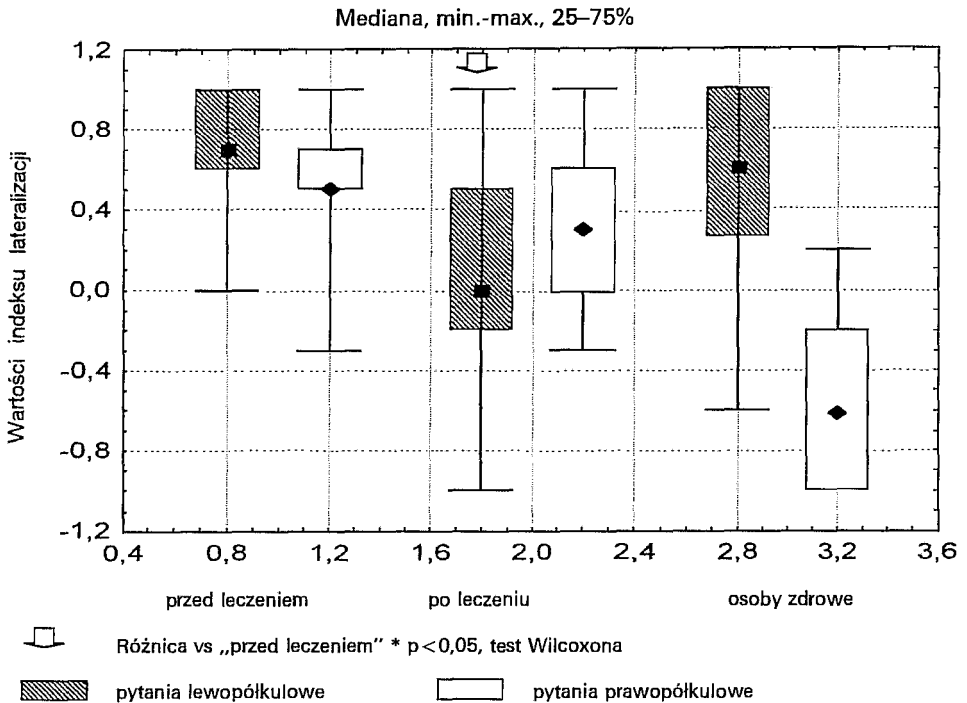
Jak widać na rycinie u chorych na schizofrenię leczenie risperidonem nie zmieniło prawidłowej reakcji lewej półkuli mózgu na bodźce lewopółkulowe, natomiast spowodowało osłabienie nadmiernej aktywacji lewej półkuli w reakcji na bodźce prawopółkulowe.

Na rycinie drugiej przedstawiono wyniki tego testu u chorych leczonych lekami z grupy fenotiazyn.

Stwierdzono osłabienie aktywacji lewej półkuli w odniesieniu do bodźców lewopółkulowych oraz niewielkie osłabienie nadmiernej aktywacji lewej półkuli mózgu w reakcji na bodźce prawopółkulowe.

Uzyskane wyniki mogą świadczyć o normalizującym wpływie risperidonu na aktywację półkul mózgu na specyficzne dla nich bodźce, podczas gdy leki z grupy fenotiazyn nie wywierają takiego wpływu.

Badania reakcji półkulowej na bodźce o różnym znaczeniu wskazują, że risperidon nie zaburza prawidłowej aktywizacji lewej półkuli mózgu na bodźce dla niej specyficzne oraz osłabia jej patologiczną reakcję na bodźce prawopółkulowe. Może to świadczyć o normalizacji aktywacji mózgowej lub też o szybszym i poprawniejszym rozpoznawaniu charakteru bodźca przez chorych na schizofrenię po leczeniu risperidonem. Pewne potwierdzenie tej hipotezy mogą stanowić wyniki uzyskane przez Kee i wsp. (1998), którzy zauważyli, że po leczeniu risperidonem chorzy na schizofrenię lepiej i szybciej rozpoznają bodźce emocjonalne.



Ryc. 2. Indeks lateralizacji dla pytań lewo i prawopółkulowych u chorych na schizofrenię przed i po leczeniu lekami z grupy fenotiazyn

Tabela 2 i tabela 3 przedstawiają wyniki badania ruchów gałek ocznych podczas fiksacji wzroku na punkcie oraz w trakcie śledzenia punktu poruszającego się po krzywych Lisayou, uzyskane przez chorych na schizofrenię przed i po leczeniu risperidonem.

Tabela 2. Wyniki badań zaburzeń ruchów gałek ocznych u chorych na schizofrenię podczas fiksacji wzroku na punkcie – przed i po leczeniu risperidonem lub lekami z grupy fenotiazyn. Wartości średnie ± SD

	Przed leczeniem		Po leczeniu	
	Lewe oko	Prawe oko	Lewe oko	Prawe oko
Risperidon				
Częstotliwość RCS	0,42 ± 0,3	0,93 ± 0,7	0,16 ± 0,20**	0,60 ± 0,58**
Częstotliwość SCS	0,13 ± 0,15	0,21 ± 0,19	0,15 ± 0,26	0,2 ± 0,26
Czas RCS + SCS	71,2 ± 67	150,7 ± 120	90,4 ± 120	122 ± 127
Fenotiazyna				
Częstotliwość RCS	0,25 ± 0,28	0,70 ± 0,66	0,29 ± 0,29	0,69 ± 0,66
Częstotliwość SCS	0,13 ± 0,15	0,23 ± 0,23	0,21 ± 0,4* (-)	0,36 ± 0,51* (-)
Czas RCS + SCS	88,8 ± 111	211 ± 157	213 ± 532* (-)	295 ± 514* (-)

Różnice vs przed leczeniem:

* p < 0,05, ** p < 0,01 Test Wilcoxon

Tabela 3. Wyniki badań zaburzeń ruchów gałek ocznych u chorych na schizofrenię podczas śledzenia punktu poruszającego się po krzywych Lisayou – przed i po leczeniu risperidonem lub lekami z grupy fenotiazyn. Wartości średnie \pm SD

	Przed leczeniem		Po leczeniu	
	Lewe oko	Prawe oko	Lewe oko	Prawe oko
Risperidon				
Częstotliwość RCS	0,79 \pm 0,57	1,17 \pm 0,55	0,44 \pm 0,28	0,81 \pm 0,26*
Częstotliwość SCS	0,55 \pm 0,46	0,66 \pm 0,58	0,28 \pm 0,19	0,52 \pm 0,47
Czas RCS+SCS	388 \pm 326	641 \pm 545	198 \pm 148*	368 \pm 269*
Fenotiazyna				
Częstotliwość RCS	0,77 \pm 0,61	1,01 \pm 0,42	0,78 \pm 0,71	1,14 \pm 0,60
Częstotliwość SCS	0,46 \pm 0,36	0,64 \pm 0,48	0,41 \pm 0,34	0,68 \pm 0,51
Czas RCS+SCS	453 \pm 353	738 \pm 551	347 \pm 298	589 \pm 409

Różnice vs przed leczeniem:

* $p < 0,05$ Test Wilcoxona

Jak wynika z tabeli 2, neuroleptyki typowe zwiększają częstotliwość wtrąconych ruchów skokowych SCS oraz wydłużają czas trwania tych zaburzeń podczas próby fiksacji. Risperidon natomiast zmniejsza częstotliwość wtrąconych ruchów RCS zarówno w lewym, jak i prawym oku. Świadczy to o nasileniu zaburzeń celowej kontroli ruchów gałek ocznych, po leczeniu neuroleptykami typowymi, w przeciwieństwie do leczenia risperidonem. Celowe ruchy gałek ocznych podczas próby fiksacji są ściśle związane ze sprawnością procesów uwagi, oznacza to, że risperidon poprawia procesy uwagi, natomiast pochodne fenotiazyny mogą nasilać zaburzenia uwagi.

W próbie śledzenia liniowo poruszającego się punktu po krzywych Lisayou, risperidon powodował skrócenie czasu trwania RCS+SCS w lewym i prawym oku oraz zmniejszał częstotliwość RCS w prawym oku. Może to świadczyć o poprawie komunikacji półkulowej lub poprawie koordynacji obuocznej po leczeniu risperidonem. Neuroleptyki fenotiazynowe natomiast nie miały korygującego wpływu na żaden z badanych parametrów ruchów gałek ocznych, zaznaczyła się jedynie tendencja do skrócenia czasu trwania RCS+SCS w lewym oku.

Uzyskane przez nas wyniki wskazują, że risperidon wywiera korygujący wpływ na niektóre parametry zaburzeń ruchów oczu w schizofrenii, w szczególności zaś usprawnia zdolność do celowej kontroli gałek ocznych. Sprawność ta jest w znacznym stopniu związana nie tylko z funkcjonowaniem ośrodków podkorowych, ale także z czynnością płatów czołowych. Jak wskazują przedstawione wcześniej wyniki testów neuropsychologicznych, oceniających funkcjonowanie płatów czołowych, chorzy leczeni risperidonem uzyskali znacznie lepsze wyniki w tych testach w porównaniu z chorymi leczonymi neuroleptykami fenotiazynowymi. Zatem poprawa funkcjonowania płatów czołowych może stanowić przyczynę lepszej kontroli ruchów gałek ocznych po leczeniu risperidonem.

Mechanizm poprawy funkcji neurokognitywnych związanych z czynnością płatów czołowych po leczeniu risperidonem jest prawdopodobnie związany z blokowaniem receptorów 5-HT_{2a}, które najbardziej skupione są w korze czołowej, strukturze związanej z procesami pamięci operacyjnej (Altman i Normile, 1988; Green, 1997; Rossi i wsp., 1997).

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. *Neurobiology*, 1988, 9, 627–638.
2. Andreasen N., Swayze W., O'Leary D., Nopoulos P., Cizadlo T., Harris G., Arndt S., Flaum M.: Abnormalities in midline attentional circuitry in schizophrenia: evidence from magnetic resonance and positron emission tomography. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 1995, suppl., 37–41.
3. Arolt V., Lencer L., Nolte A., Muller-Myhsok B., Purmann S., Schurmann M., Leutelt J., Pinnow M., Schwinger E.: Eye tracking dysfunction is a putative phenotypic susceptibility marker of schizophrenia and maps to a locus on chromosome 6p in families with multiple occurrence of the disease. *Am. J. Med. Gen.*, 1996, 67, 564–579.
4. Baxter R.D., Liddle P.F.: Neuropsychological deficits associated with schizophrenic syndromes. *Schizophr. Res.*, 1998, 30, 239–249.
5. 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.
6. Berman K.F., Torrey E.F., Daniel D.G., Weinberger D.R.: Regional cerebral blood flow in monozygotic twins discordant and concordant for schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1992, 49, 927–934.
7. Bilder R.M., Turkel E., Lipschutz-Broch L., Lieberman J.A.: Antipsychotic medication effects on neuropsychological functions. *Psychopharmacol. Bull.*, 1992, 28, 353–366.
8. Borkowska A., Rybakowski J.: Conjugate lateral eye movements during exacerbation of paranoid schizophrenia and the acute episode of major depression. *Biol. Psychiatry*, 1997a, 41, 1065–1067.
9. Borkowska A., Drózd 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*, 1997b, 105–110.
10. 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.
11. Borkowska A., Rybakowski J., Drózd W., Araszkievicz A., Kuama A.: The effect of risperidone on lateral conjugate eye movements and eye tracking measures in patients with schizophrenia, XXI CINP Congress, Glasgow, 12–16.07.1998.
12. Bruder G., Rabinowicz E., Towey J., Brown A., Kaufmann C.A., Amador X., Malaspina D., Gorman J.M.: Smaller right ear (left hemisphere) advantage for dichotic fused words in patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 1995, 152, 932–935.
13. 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.

14. Caley A.: Anticholinergic drugs and memory. *Br. J. Psychiatry*, 1983, 143, 422–23.
15. 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.
16. Classen W., Laux G.: Sensorimotor and cognitive performance of schizophrenic inpatients treated with haloperidol, flupentixol or clozapine. *Pharmacopsychiatry*, 1988, 21, 295–7.
17. Clegghorn 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.
18. Clegghorn J.M., Zipursky R.B., List S.J.: Structural and functional brain imaging in schizophrenia. *J. Psychiatry Neurosci.*, 1991, 16, 2, 53–74.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Goldberg T.E., Regland J.D., Torrey E.F., Golg J.M., Bigelow L.B., Weinberger D.R.: Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1990, 47, 1066–1072.
23. Goldman-Rakic P.: Prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: The relevance of working memory. W: Caroll B.J. Barret (red.): *Psychopathology and the brain*. New York, 1991, Raven Press.
24. Green M.F., Marshall B.D., Wirshing W.C., Ames D., Marder S.R., McGurk S., Kern R.S., Mintz J.: Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am. J. Psychiatry*, 1997, 154, 799–804.
25. Green M.F.: *Schizophrenia from a neurocognitive perspective*, ed. Allyn and Bacon, 1998.
26. Gur R.E.: Left hemisphere dysfunction and left hemisphere overactivation in schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.*, 1978, 87, 226–238.
27. Hager 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.
28. Hartley L.R.: Arousal, temporal and spatial uncertainty and drug effects. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 1983, 7, 29–37.
29. Harvey P.D., Earle-Boyer E.A., Levinson J.C.: Cognitive deficits and thought disorder: a retest study. *Schizophr. Bull.*, 1998, 14, 57–66.
30. Holzman P., Solomon C.M., Levin S., Waternaux C.S.: Pursuit eye movement dysfunctions in schizophrenia: family evidence for specificity. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1984, 41, 136–139.
31. Hunt J., Cofer C.N.: *Psychological deficit*. W: Hunt J. (red): *Personality and behaviour disorders*. New York, Ronald Press, 1944.
32. Karny N., Nachson I.: Abnormal lateralization in schizophrenia: empirical evidence for an integrated model. *Eur. Psychiatry*, 1995, 10, 75–84.
33. Katz M., Buschbaum M., Siegel B., Wu J., Haier R., Bunney W.: Correlation patterns of cerebral glucose metabolism in never-medicated schizophrenics. *Neuropsychobiology*, 1996, 33, 1–11.
34. Kee K.S., Kern R., Marshall B.D., Green M.F.: Risperidone versus haloperidol for perception of emotion in treatment-resistant schizophrenia: preliminary findings. *Schizophr. Research*, 1998 (w druku).
35. Kern R., Green M.F., Marshall B.D., Wirshing W.C., Wirshind D., McGurk S., Marder S., Mintz J.: Risperidone vs haloperidol on secondary memory: can never medications aid learning? *Schizophrenia Bull.*, 1998a (w druku).

36. 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*, 1998b (w druku).
37. King D.J.: The effect of neuroleptic on cognitive and psychomotor function. *Br. J. Psychiatry* 1990, 157, 799–811.
38. Kornetsky C., Mirsky A.F.: On certain psychopharmacological and psychological differences between schizophrenic and normal persons. *Psychopharmacologia*, 1966, 8, 309–18.
39. Kraepelin E.: *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. 8 Auflage. Barth. Leipzig, 1913.
40. Lee M.A., Thompson P.A., Meltzer H.Y.: Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 1994, 55 (suppl. B) 82–87.
41. Levy D., Holzman P., Matthyse S., Mendell N.: Eye tracking dysfunction and schizophrenia: a critical perspective. *Schizophr. Bull.*, 1993, 19, 461–536.
42. Liddle P.F.: *Brain imaging*. W: Hirsch i Weinberger (red.): *Schizophrenia*, Blackwell Science. 1995, 425–439.
43. Littman R.E., Torrey F.E., Hommer D., Radant A., Pikar D., Weinberger D.: A quantitative analysis of smooth pursuit eye tracking in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1997, 54, 417–426.
44. Medallia A., Gold J., Merriam A.: The effects of neuroleptics on neuropsychological test results of schizophrenics. *Arch. Clin. Neuropsychol.*, 1988, 3, 249–271.
45. Mirsky A.F., Primac D.W., Bates R.: The effects of chlorpromazine and secobarbital on the continuous performance test. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1959, 128, 12–17.
46. 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.
47. Rea M.M., Sweeney J.A., Solomon C.M., Walsh V., Frances A.: Changes in eye tracking during clinical stabilization in schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 1989, 28, 31–39.
48. Ross R., Harris J.G., Olincy A., Radant A., Adler L.E., Freedman R.: Familial transmission of two independent saccadic abnormalities in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 1998, 30, 59–70.
49. Rosse R.B., Malthora A.K., Kim S.Y., Deutsch S.I.: Visual fixation deficits and evidence of cognitive impairment in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 1992, 31, 412–414.
50. Rossi A., Mancini F., Stratta P., Mattei P., Gismondi R., Pozzi F., Casacchia M.: Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1997, 95, 40–43.
51. Rund B.R., Landro N.I., Orbeck A.L.: Stability of cognitive dysfunctions in schizophrenic patients. *Psychiatry Res.*, 1997, 69, 131–141.
52. 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.
53. 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. Research*, 1998, 1, 19–29.
54. Schweitzer L.: Differences of cerebral lateralization among schizophrenic and depressed patients. *Biol. Psychiatry*, 1979, 14, 721–733.
55. Sharma T., Mockler D.: The cognitive efficacy of atypical antipsychotics in schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1988, 18, 12–19.
56. Spence S.A., Hirsch S.R., Brooks D.J., Grasby P.M.: Prefrontal cortex activity in people with schizophrenia and control subjects. Evidence from positron emission tomography for remission of „hypofrontality” with recovery from acute schizophrenia. *Brit. J. Psychiatry*, 1988, 172, 316–323.
57. Spohn H.E., Strauss M.E.: Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.*, 1989, 98, 367–380.
58. Stip E., Lussier J.: The effect of risperidone on cognition in patients with schizophrenia. *Can. J. Psychiatry*, 1996, 2 (suppl.), 35–40.

59. Suddath R.L., Christison G.W., Torrey E.F., Casanova M.F., Weinberger D.R.: Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322, 789–794.
60. 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.
61. Sweeney J.A., Haas G.L., Li S., Weiden P.J.: Selective effect of antipsychotic medications on eye-tracking performance in schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 1994, 54, 185–198.
62. Thaker G.K., Cassady S., Adami H., Moran M., Ross D.: Eye movements in spectrum personality disorders: comparison of community subjects and relatives of schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry*, 1996, 163, 362–368.
63. Tune L.E., Strauss M.E., Lew M.F., Breitlinger E., Coyle J.T.: Serum levels of anticholinergic drugs and impaired recent memory in chronic schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry*, 1982, 139, 1460–1462.
64. Wible C., Shenton M., Hokama H., Kikinis R., Jolesz F., Metcalf D., McCarley R.: Prefrontal cortex and schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1995, 52, 279–288. 128.