

Praca oryginalna
Original paper

AGNIESZKA KAŁWA¹, MAŁGORZATA RZEWUSKA¹, AGNIESZKA PIROG-BALCERZAK¹,
MAŁGORZATA LUKS¹, JANINA SKALSKA¹, ALINA BORKOWSKA²

**Analiza zależności pomiędzy przebiegiem schizofrenii
w początkowym okresie choroby a dysfunkcjami poznawczymi
po średnio 31 latach od zachorowania**

*Associations between the course of schizophrenia in first years of illness
and cognitive dysfunctions after 31 years from onset*

¹Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

²Zakład Neuropsychologii Klinicznej UMK w Toruniu, Akademia Medyczna w Bydgoszczy

Streszczenie

Celem pracy jest opisanie zależności pomiędzy przebiegiem schizofrenii w ciągu pierwszych 9 lat choroby a obrazem psychopatologicznym i funkcjonowaniem poznawczym po latach. W badaniach własnych wzięły udział 33 osoby z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej, które od początku choroby objęte były 9-letnią obserwacją. Osoby z gorszym przystosowaniem przedchorobowym o cięższym przebiegu schizofrenii, niezależnie od czasu farmakologicznego leczenia i nie leczenia psychozy w pierwszych latach choroby charakteryzowały się większym nasileniem objawów psychopatologicznych w badaniu aktualnym, gorszym przystosowaniem ogólnym oraz większym spowolnieniem psychomotorycznym i gorszą sprawnością pamięci operacyjnej wzrokowo-przestrzennej. Z wyjątkiem TMT (część A i B), wynik żadnego z testów neuropsychologicznych nie okazał się istotny w korelacji z przebiegiem choroby (leczenie vs nieleczenie zaostrzeń choroby) w pierwszych 9 latach. Znaleziono związek pomiędzy gorszym przystosowaniem przedchorobowym a sztywnością myślenia, spowolnieniem psychomotorycznym oraz zaburzeniami pamięci operacyjnej wzrokowo-przestrzennej i nasileniem objawów psychopatologicznych w badaniu obecnym. Efektywność myślenia badanych była związana z lepszym przystosowaniem przedchorobowym oraz dłuższymi okresami systematycznego leczenia farmakologicznego w pierwszych latach choroby. Aktualne przystosowanie chorych było lepsze niż w momencie pierwszego epizodu.

Summary

The aim of this work is to assess the relationship between the course of schizophrenia in first 9 years from the onset and cognitive, clinical and social outcome after many years from onset. We investigated 33 patients with chronic schizophrenia who took part in 9 year-long follow-up in first years of disease; with medium duration of illness 31 years. We found relationship between the type of illness (severe process with higher number of hospitalizations vs longer periods of remissions, no need to be hospitalized) and present functioning of working memory and psychomotor speed, however no relationship between performance on neuropsychological tests (except TMT part A and B) and the course of illness (treated vs untreated psychosis) has been found. Our results show also significant relationship between functional outcome at the baseline and cognitive flexibility, psychomotor speed and nonverbal working memory. Ability to complete correctly categories in the WCST was connected with better social adjustment at the baseline and longer periods of regular pharmacological treatment in first years of illness. Present social outcome was assessed as better comparing to baseline.

Słowa kluczowe: schizofrenia przewlekła, schizofrenia paranoidalna, funkcje poznawcze, funkcje wykonawcze, pamięć operacyjna

Key words: chronic schizophrenia, paranoid schizophrenia, cognitive functions, executive functions, working memory

WSTĘP

Schizofrenia jest obecnie opisywana w kategoriach ponadregionalnych zaburzeń funkcji różnych okolic mózgu, występowania zmian strukturalnych i funkcjonalnych w obrębie poszczególnych jego struktur, a także połączeń neuronalnych. Pojęcie dysfunkcji poznawczych – zwłaszcza pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych jest łączone przede wszystkim z obecnością zaburzeń czynności kory przedczołowej. Zaburzenia funkcji poznawczych u chorych na schizofrenię stwierdzano w wielu badaniach przeprowadzanych w różnych ośrodkach na całym świecie (Nestor i wsp. 2002; Antonova i wsp. 2004). Nuechterlein i wsp. (2004) do głównych obszarów dysfunkcji poznawczych w schizofrenii zaliczają: szybkość psychomotoryczną, uwagę, czujność, pamięć operacyjną, funkcje werbalne, pamięć operacyjną i pamięć wzrokowo-przestrzenną, myślenie logiczne, umiejętność rozwiązywania problemów.

Zdaniem niektórych autorów (m.in. Gold 2004) zaburzenia funkcji poznawczych są niezależne od objawów klinicznych, stanowią względnie stały wzorzec zaburzeń, pojawiający się u przeważającej liczby chorych na schizofrenię. Ponieważ nasilenie dysfunkcji poznawczych jest związane z niekorzystnym obrazem choroby, są one traktowane jako jej potencjalne markery (Uhlhaas i wsp. 2007).

Różni autorzy (Pantelis i wsp. 1999; Feldman i wsp. 2006) przeprowadzali badania dotyczące funkcji wykonawczych w schizofrenii, których sprawność warunkuje adekwatne i logiczne planowanie działań, ich efektywną realizację i umiejętność kontrolowania (Lezak 2000). W wielu pracach podstawowym narzędziem oceny funkcji wykonawczych jest Test Sortowania Kart Wisconsin (WCST). Umożliwia on m.in. ocenę ilości tzw. błędów perseweracyjnych, będących wskaźnikiem sztywności myślenia, przejawiającej się w preferowaniu utrwalonych sposobów wykonywania zadań podejmowanych pomimo wyraźnych sygnałów o ich nieskuteczności. Ilość błędów perseweracyjnych u osób z rozpoznaniem schizofrenii przeważa nad liczbą błędów nieperseweracyjnych, wiązanych głównie z zaburzeniami uwagi (Sharma i Harvey 2000).

W licznych badaniach, którymi objęto chorych na schizofrenię, stwierdzono związek między zaburzeniami funkcji poznawczych a przebiegiem choroby (wiek zachorowania, ciężkość choroby, częstość nawrotów), przystosowaniem (również przedchorobowym), nasileniem objawów negatywnych. Wykazano również zależność pomiędzy wczesnym zachorowaniem a nasileniem zaburzeń procesów poznawczych

oraz długością okresu, jaki wystąpił od pojawienia się pierwszych objawów choroby do podjęcia właściwego leczenia (Ropcke i Eggers 2005).

W badaniu prospektywnym obejmującym pierwsze 9 lat choroby (Rzewuska 1988), na podstawie którego przeprowadzono badania własne, stwierdzono zależność między długim okresem nie leczonych zaostrzeń choroby, cięższym jej przebiegiem i nasileniem ciężkich, nieodwracalnych objawów negatywnych.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie zależności pomiędzy przebiegiem choroby w ciągu pierwszych dziewięciu lat od wystąpienia pierwszego epizodu schizofrenii a aktualnym funkcjonowaniem oraz przystosowaniem chorych na początku choroby, nasileniem objawów psychopatologicznych i wynikami badań funkcji poznawczych, w tym funkcji wykonawczych po średnio 31 latach od ujawnienia się pierwszych objawów psychotycznych.

W badaniach własnych wzięły udział 33 osoby z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej, w tym 20 kobiet i 13 mężczyzn w wieku 48-80 lat (średnia wieku $56,5 \pm 8,9$). Chorzy byli co najmniej raz leczeni w warszawskim Instytucie Psychiatrii i Neurologii, wszyscy pochodzili z rejonu Warszawa-Mokotów i zachorowali w podobnym czasie (okres 1971–72 i 1977–78). Osoby te w ciągu 9 lat od wystąpienia pierwszego epizodu choroby były objęte obserwacją. Przez 9 lat od momentu zachorowania obserwowano stan psychiczny 185 chorych. Było to prospektywne badanie, w którym notowano m.in. wszystkie okresy (zarówno podczas hospitalizacji chorych jak i poza nią), w których pacjenci zdradzali objawy wytwórcze; oraz dokładne dane dotyczące przyjmowania leków przez badanych. Na tej podstawie rokrocznie przez 9 lat od początku choroby odliczano odsetki (od roku przyjętego jako 100%) okresów, w których pacjent nie zdradzał objawów wytwórczych (lub je wypowiadał) i brał (lub odstawił) leki. Powstały potencjalne cztery składowe przebiegi choroby: – okresy nie leczonych (1) oraz leczonych zasotrzeń (2) – okresy bez objawów wytwórczych wówczas, gdy chory brał leki (3), jak i wtedy, gdy ich nie przyjmował (4).

Obliczono procentowy udział tych okresów w czasie 9 lat obserwacji. Pozwoliło to na oceny długości remisji i nawrotów oraz reaktywności choroby na leki u każdego z pacjentów.

W okresie aktualnych badań okazało się, że 50 osób ze 185 osobowej wyjściowej grupy (27%) zmarło, natomiast 73 chorych (39,4%) nie udało się odnaleźć. Spośród 62 osób, do których dotarliśmy, 28 (45,1% odnalezionych chorych) odmówiło udziału w badaniach, a 1 osoba nie była w stanie wykonać

żadnego zadania. W latach 2004–2006 oceniliśmy stan psychiczny, przystosowanie społeczne oraz aktualne funkcjonowanie poznawcze u 33 chorych po średnio 31 latach choroby (czas trwania choroby wynosił 29-36 lat). Wyniki grupy eksperymentalnej porównano z wynikami osób zdrowych, dobranych pod względem płci, wieku i wykształcenia w stosunku do grupy przewlekle chorych na schizofrenię. Grupa kontrolna została zbadana w Zakładzie Neuropsychologii Klinicznej w Bydgoszczy.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii.

METODY BADAŃ

Do oceny aktualnego stanu psychicznego, stopnia ciężkości choroby, ogólnego przystosowania oraz przystosowania społecznego zastosowano następujące skale: BPRS, GAS, CGI oraz Skalę Oceny Przystosowania, którą oceniano osoby badane w momencie zachorowania.

Ocenę funkcji poznawczych przeprowadzano za pomocą następujących testów neuropsychologicznych:

1. Testu Sortowania Kart Wisconsin (WCST) w komputerowej wersji, opracowanej przez Heaton do oceny funkcji wykonawczych. Zadanie testowe polega na dopasowywaniu pojawiającej się u dołu ekranu karty do jednej z czterech kart wzorcowych widocznych w górnej części ekranu, jedynie na podstawie sprzężenia zwrotnego w postaci informacji przekazywanej przez komputer („dobrze” lub „źle”). Oceniano tu następujące parametry:

- procent błędów perseweracyjnych
- procent błędów nieperseweracyjnych
- liczbę poprawnie ułożonych kategorii
- procent odpowiedzi zgodnych z koncepcją logiczną
- ilość prób koniecznych do ułożenia pierwszej kategorii.

2. Testu Stroopa, badającego szybkość psychomotoryczną i pamięć operacyjną na materiale werbalnym. Wykonanie go polega na odczytaniu "na głos" znajdujących się w 10 rzędach po 5, wydrukowanych czarnym atramentem nazw kolorów w części A (RCNb – *reading color names in black*) oraz w części B, w podobny sposób nazwania koloru czcionki słownazw kolorów wydrukowanych w różnych barwach (NCWd – *naming color of word - different*). Test ten bada również zdolność przełączania (jednoczesnego utrzymania w pamięci dwóch kryteriów zadania

i umiejętności operowania materiałem werbalnym w tej obciążającej poznawczo sytuacji).

3. Testu Łączenia Punktów Reitana. Test ten składa się z dwóch części – A i B. Pierwsza bada szybkość psychomotoryczną; druga ocenia sprawność pamięci operacyjnej wzrokowo-przestrzennej i zdolność przełączania na materiale niewerbalnym.

4. Testu Fluencji Słownej oceniającego zarówno szybkość psychomotoryczną jak i funkcje werbalne. Zadanie polega na wymienieniu przez pacjenta jak największej ilości słów w ciągu jednej minuty. W badaniach zastosowano Test Kategorii (kategoriami były nazwy zwierząt, owoców i warzyw) oraz Test Literowy (litery F, A, S).

Przystosowanie przedchorobowe i aktualne chorych (oprócz oceny przystosowania ogólnego w skali GAS w badaniu aktualnym) zostało ocenione za pomocą czterostopniowej Skali Oceny Przystosowania (1– przystosowanie bardzo dobre, 2 – dobre, 3 – średnie zaburzenia przystosowania, 4 – niedostosowanie) obejmującej następujące parametry:

1. kontakty (czy i jak często badany utrzymuje kontakty z osobami bliskimi – rodziną i znajomymi)
2. rola w rodzinie (czy badany spełnia obowiązki rodzinne)
3. praca zarobkowa (czy badany pracuje w swoim zawodzie, zgodnie ze swoim wykształceniem, w jakim wymiarze godzin, czy jest bezrobotny lub na rencie)
4. zajęcia domowe (czy badany ściele własne łóżko, pomaga w przygotowywaniu posiłków, zmywa naczynia lub sprzęta mieszkanie, jak często robi zakupy)
5. zainteresowania ogólne (czy i jak często badany ogląda telewizję, słucha radia, przegląda prasę).

WYNIKI BADAŃ

Osoby przewlekle chore na schizofrenię uzyskały istotnie gorsze wyniki we wszystkich testach neuropsychologicznych, z wyjątkiem Testu Stroopa. Nie wykazano żadnych różnic w wynikach testów oceniających funkcje poznawcze osób z przewlekłą schizofrenią, które zachorowały w latach 1971–72 i chorych, których zachorowanie miało miejsce w latach 1977–78, co pozwala nam traktować tą grupę jako jednorodną pod względem wykonania tych badań.

Tabela 1. Porównanie wyników testów badających funkcje poznawcze u osób z przewlekłą schizofrenią (n=33) z wynikami grupy kontrolnej zdrowych (n=30). Średnie + SD

	Schizofrenia przewlekła n=33	Zdrowi n=30
TMT A (w sekundach)	52,70 ± 23,0*	30,36 ± 8,7
TMT B (w sekundach)	113,45 ± 56,6*	53,56 ± 19,2
Test Stroopa A (w sekundach)	26,73 ± 8,6	25,44 ± 6,1
Test Stroopa B (w sekundach)	76,97 ± 27,0	65,16 ± 13,0
Test Fluencji Słownej – Test Kategorii: liczba poprawnych słów	39,67 ± 10,9	43,00 ± 9,7
liczba persewercji	1,63 ± 1,7**	0,32 ± 0,6
liczba intruzji (inne słowa)	0,33 ± 0,8	0,08 ± 0,3
Test Fluencji Słownej – Test Literowy liczba poprawnych słów	23,82 ± 9,2**	47,8 ± 7,8
liczba persewercji	0,33 ± 0,6	0,32 ± 0,7
liczba intruzji (inne słowa)	0,76 ± 1,0*	0,20 ± 0,5
WCST – procent błędów niepersewercyjnych	17,24 ± 9,6**	8,66 ± 3,2
WCST – procent błędów persewercyjnych	20,00 ± 11,4**	8,6 ± 0,4
WCST – liczba poprawnie ułożonych kategorii	3,48 ± 2,5**	5,8 ± 0,4
WCST – procent odpowiedzi zgodnych z koncepcją logiczną	50,96 ± 26,3**	75,96 ± 8,0
WCST – liczba prób przed ułożeniem pierwszej kategorii	40,36 ± 46,5	13,4 ± 43,0

* p<0,05, ** p< 0,01

Jak wspomniano we wstępnej części pracy; w ciągu pierwszych 9 lat choroby wyróżniono następujące okresy przebiegu choroby:

- procent czasu nie leczonych zaostrzeń: okres występowania objawów wytwórczych, gdy chory nie przyjmował leków
- procent czasu leczonych zaostrzeń: okres występowania objawów wytwórczych, w którym chory przyjmował leki
- okres leczenia bez objawów wytwórczych
- okres bez objawów wytwórczych i bez leczenia.

Korelacje pomiędzy przebiegiem choroby w pierwszych latach a aktualnymi wynikami testów badających funkcje poznawcze oraz skal oceny stanu psychicznego zostały przedstawione w tabeli 2.

U wszystkich chorych z tendencją do długotrwałych zaostrzeń, zarówno u chorych, u których występowały dłuższe okresy nieleczonych objawów psychotycznych; jak i u osób, u których miały miejsce dłuższe okresy leczonej psychozy w ciągu pierwszych lat choroby, notowano w katamniezie znacznie bardziej nasilone objawy psychopatologiczne (wyższe wyniki

Tabela 2. Istotne korelacje R-Spearmana w grupie chorych z przewlekłą schizofrenią (n=33) pomiędzy okresem leczonej, nieleczonej psychozy i okresem bez objawów wytwórczych i bez leczenia farmakologicznego a wynikami testów neuropsychologicznych i skal oceny stanu psychicznego

Skale oceny stanu psychicznego/wyniki testów oceniających funkcje poznawcze	% czasu nie leczonych zaostrzeń	% czasu leczonych zaostrzeń	% czasu bez objawów psychozy i bez leków
BPRS	0.47	0.72	-0.49
GAS	-0.47	-0.57	0.47
CGI	0.41	0.72	-0.45
TMT A	ns	0.49	-0.41
TMT B	ns	0.58	-0.36

p<0,01

Tabela 3. Istotne korelacje R- Spearmana w grupie osób z przewlekłą schizofrenią (n=33) pomiędzy wynikami Skali Oceny Przystosowania (badanie przeprowadzone na początku choroby) a aktualnymi wynikami skal oceny stanu psychicznego i funkcjonowania oraz wynikami testów neuropsychologicznych

Istotne korelacje: Skala Oceny Przystosowania (badanie na początku choroby) a wyniki skal oceny stanu psychicznego i funkcjonowania/wyniki testów oceniających funkcje poznawcze	R- Spearmana
Skale oceny stanu psychicznego i funkcjonowania: BPRS GAS CGI	0.77 -0.84 0.74
Testy badające sprawność funkcji poznawczych: TMT A TMT B WCST – % błędów perseweracyjnych Test Fluencji Słownej (Literowy) – liczba perseweracji	0.39 0.48 0.40 0.35*

p<0,01, *p<0,05

w BPRS i CGI), cechowało je też gorsze ogólne przystosowanie (niższe wyniki w skali GAS). Dodatkowo chorzy, u których czas leczenia zaostrzeń w ciągu pierwszych 9 lat choroby był dłuższy, z gorszą odpowiedzią na leki w obecnym badaniu prezentowali obniżenie szybkości psychomotorycznej i gorszą sprawność pamięci operacyjnej wzrokowo-przestrzennej (gorsze wyniki TMT A i B). Nie wykazano żadnych istotnych korelacji między okresem nieleczonej lub leczonej psychozy, nieleczonego okresu bez występowania objawów wytwórczych a wynikami pozostałych testów badających funkcje poznawcze.

Gorsze przystosowanie na początku choroby, oceniane za pomocą Skali Oceny Przystosowania, wiązało się z większym nasileniem objawów psychopatologicznych i gorszym ogólnym funkcjonowaniem w badaniu aktualnym.

Spośród wyżej wymienionych metod oceny funkcji poznawczych, z wynikami przeprowadzonego na początku choroby badania Skalą Przystosowania korelowały uzyskane aktualnie wyniki następujących testów: TMT A i B, jeden z parametrów Testu Sortowania Kart Wisconsin (WCST) – procent błędów perseweracyjnych oraz jeden z parametrów literowego Testu Fluencji Słownej – liczba perseweracji. Oznacza to, że przystosowanie na początku choroby miało związek z większym spowolnieniem psychomotorycznym i gorszą sprawnością pamięci operacyjnej wzrokowo-przestrzennej (dłuższy czas wykonania TMT A i B) oraz mniejszą zdolnością do zmiany kategorii (podawaniem odpowiedzi zgodnych z poprzednią kategorią w warunkach, gdy konieczna jest zmiana kategorii na nową) w przypadku otrzymania informacji o nieefektywnym wykonywaniu zadania, na co wskazuje większy procent błędów perseweracyjnych w WCST. Zainteresowano

się również związkiem pomiędzy przebiegiem choroby w ciągu pierwszych 9 lat a zdolnością do ułożenia maksymalnej liczby kategorii, co może być traktowane jako wskaźnik efektywności myślenia badanych. Efektem dobrze wykonanego zadania w WCST jest ułożenie wszystkich 6 kategorii: wg koloru, kształtu, liczby elementów, a następnie ponowne ułożenie tej samej sekwencji tych kategorii. Ponieważ nie uzyskano istotnej korelacji między przystosowaniem przedchorobowym a parametrem WCST– ilością ułożonych kategorii, postanowiono przyjrzeć się temu, czy w grupie badanych można wyróżnić podgrupy pod względem ilości ułożonych kategorii WCST i czy ewentualne różnice między badanymi mają związek z przebiegiem choroby w ciągu pierwszych 9 lat. Grupę chorych z przewlekłą schizofrenią podzielono na trzy podgrupy w zależności od wykonania testu WCST – liczby poprawnie ułożonych kategorii. W skład pierwszej grupy wchodziły osoby niezdolne do wykonania testu, które nie ułożyły żadnej z sześciu wymaganych kategorii. Druga grupa obejmowała chorych z obniżoną efektywnością myślenia, które ułożyły od 1 do 4 kategorii. W trzeciej grupie znalazły się osoby uzyskujące wynik w normie od 5 do 6 kategorii. Różnice pomiędzy wyżej wymienionymi grupami, ich związek z przebiegiem pierwszych lat choroby ilustruje tabela 4.

Osoby z grupy 1 w porównaniu z grupą 2 i 3 charakteryzowały się gorszym przystosowaniem społecznym na początku choroby oraz gorszym przebiegiem choroby w pierwszych latach jej trwania, co wiązało się z dłuższym okresem nie leczenia psychozy. Chorzy ci wymagali ogólnie dłuższego czasu leczenia farmakologicznego i mieli istotnie krótsze okresy bez występowania objawów psychotycznych, w sytuacji nieprzyjmowania leków w pierwszych 9 latach od zachorowania.

Tabela 4. Różnice U Manna-Withneya w grupie badanych z przewlekłą schizofrenią (n=33) pod względem zdolności do ułożenia maksymalnej liczby kategorii WCST oraz ich związek z wynikami Skali Przystosowania (badanie na początku choroby) oraz przebiegiem choroby (okres leczonych, nieleczonych zaostrzeń, okres bez objawów wytwórczych bez leczenia farmakologicznego)

Dane dotyczące przebiegu choroby w ciągu pierwszych 9 lat	Grupa 1 (0 kategorii WCST) n=13	Grupa 2 (1-4 kategorie WCST) n=8	Grupa 3 (5-6 kategorii WCST) n=11
Skala Przystosowania – badanie w momencie pierwszego zachorowania	2.3 ± 0.9	1.8 ± 0.9 *	1.6 ± 0.8 *
% czasu występowania nie leczonych zaostrzeń	16.2 ± 20.9	12.9 ± 16.9	2.6 ± 4.4 ** ##
% czasu trwania leczonych zaostrzeń	30.4 ± 24.5	10.9 ± 5.5 *	16.7 ± 8.1 #
okres (%) leczenia bez objawów zaostrzenia	16.2 ± 20.9	39.0 ± 29.0 *	44.7 ± 23.0 *
okres (%) bez objawów i bez leczenia	22.4 ± 26.7	37.3 ± 24.0 *	34.5 ± 29.2 * #

Różnice vs grupa 1 * p<0,05; ** p<0,01

Różnice vs grupa 2 # p<0,05; ## p<0,01

Uzyskano istotną różnicę (p< 0,01) pomiędzy przystosowaniem mierzonym za pomocą Skali Oceny Przystosowania na początku choroby i w obecnym badaniu. Okazało się, że chorzy aktualnie są lepiej przystosowani niż na początku choroby.

W niniejszej pracy zainteresowano się również związkiem pomiędzy aktualnym stanem psychicznym i wynikami testów neuropsychologicznych a pewnymi objawami występującymi u badanych chorych przez pierwsze 9 lat od pierwszego epizodu. Brano pod uwagę następujące objawy wytwórcze:

- urojenia o treści nierzeczywistej, nadprzyrodzonej (np. kosmicznej)
- zaburzenia własnej tożsamości
- urojenia związane z symboliką w treści
- dynamikę treści urojeń (1 – narastające włączanie urojeń, 2 – treści ograniczone do osób najbliższych, 3 – zawężanie się treści urojeń, 4 – treści ograniczone do osoby chorego).

Analizowano również możliwe różnice pomiędzy wynikami aktualnych badań a obecnością objawów negatywnych – nie wykazano tutaj istotnych różnic. Nie znaleziono także związku pomiędzy wynikami ww. skal i testów neuropsychologicznych a występowaniem w ciągu pierwszych 9 lat choroby nadużywania alkoholu, prób samobójczych ani stwierdzonych w tym okresie zmian w badaniu EEG.

Zauważono pewną tendencję pomiędzy występowaniem zaburzeń toku myślenia a aktualnym przystosowaniem ogólnym mierzonym za pomocą skali GAS. Znaleziono istotne (p<0,05) różnice pomiędzy gorszą sprawnością pamięci operacyjnej wzrokowo-przestrzennej (zw. z dłuższym czasem wykonania testu TMT B) a obecnością w ciągu pierwszych 9 lat choroby urojeń o treści nierzeczywistej oraz objawów afektywnych takich jak depresja, hipomania lub agresja.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

W grupie 185 osób, które planowaliśmy zbadać, liczba zgonów była znacznie większa niż się spodziewano; przekroczyła procent zgonów w grupach opisanych w znanych światowych badaniach katamnestycznych (Ciompi 1976; Strauss 1974). Spośród tak licznej początkowo próby udało się zbadać 33 (17,8%) chorych z przewlekłą schizofrenią po średnio 31 latach od wystąpienia pierwszego epizodu choroby.

Według uzyskanych przez nas wyników, osoby ze znacznym stopniem ciężkości choroby, większym nasileniem objawów psychopatologicznych charakteryzowały się zarówno gorszym aktualnym przystosowaniem ogólnym w badaniu aktualnym, jak i gorszym niż pozostali badani przystosowaniem społecznym na początku choroby. Osoby te prezentowały większe nasilenie zaburzeń pamięci operacyjnej wzrokowo-przestrzennej i większe spowolnienie psychomotoryczne. Nasilenie objawów psychopatologicznych było związane z długimi okresami występowania zaostrzeń choroby, zarówno leczonych farmakologicznie, jak i nieleczonych. Chorzy z lżejszym przebiegiem choroby, z dłuższymi okresami bez zaostrzeń w ciągu pierwszych lat choroby (nawet w sytuacji, gdy nie brali leków) mieli aktualnie istotnie lepsze wyniki, związane ze sprawnością pamięci operacyjnej wzrokowo-przestrzennej, szybkością psychomotoryczną oraz mniejsze nasilenie objawów psychopatologicznych w badaniu aktualnym. W badanej grupie gorsza sprawność pamięci operacyjnej wzrokowo-przestrzennej i większe spowolnienie psychomotoryczne występowały u osób, które w przebiegu pierwszych 9 lat choroby miały urojenia o treści nierzeczywistej oraz były u nich obecne objawy afektywne. Występował również nieznaczny związek między gorszym przystosowaniem

ogólnym a występowaniem zaburzeń toku myślenia w ciągu pierwszych lat od zachorowania.

Większa ilość błędów perseweracyjnych w teście WCST, która jest wskaźnikiem trudności dostosowania się do nowych warunków zadania, związana była z gorszym przystosowaniem na początku choroby. Błędy perseweracyjne związane są ze sztywnością myślenia. Po wyróżnieniu trzech podgrup pod względem zdolności do ułożenia maksymalnej liczby kategorii WCST (będącej wskaźnikiem efektywnego wykonania zadania) zauważono, że efektywność myślenia u badanych chorych była związana również z lepszym przystosowaniem na początku choroby oraz z dłuższym okresem systematycznego leczenia farmakologicznego. W piśmiennictwie istnieją różne dane przedstawiane przez autorów, którzy porównywali przystosowanie chorych (mierzone za pomocą bardzo różnych metod) oraz elastyczność poznawczą (*cognitive flexibility*), funkcje wykonawcze (mierzone przy użyciu WCST). Według Jaeger i Douglas (1992) gorsze przystosowanie oraz funkcjonowanie chorych na schizofrenię jest związane z gorszym wykonaniem WCST, przede wszystkim z większą ilością błędów perseweracyjnych. Otrzymanych przez nas wyników nie potwierdzają z kolei badania Addington i wsp. (2000) – autorzy badali grupę 65 osób z przewlekłą schizofrenią i nie znaleźli korelacji pomiędzy przystosowaniem społecznym, jakością życia chorych a wynikami jakichkolwiek testów neuropsychologicznych (WCST, Test Fluencji Słownej, Test Ciągłości Uwagi CPT). Wyniki badań własnych są w pewnym stopniu zgodne z pracą Ucock i wsp. (2006), w której nie stwierdzono bezpośredniego związku między funkcjami wykonawczymi a przystosowaniem związanym z umiejętnością rozwiązywania problemów interpersonalnych w skali AIPSS; wykazano natomiast istotną korelację pomiędzy lepszym wykonaniem WCST (większą elastycznością poznawczą) a zdobywaniem umiejętności rozwiązywania problemów przez chorych na schizofrenię po specjalnym treningu psychoedukacyjnym. Wyniki te były niezależne od nasilenia objawów psychopatologicznych w skali BPRS, typu leczenia ani czasu trwania choroby.

W pracy pogładowej Greena i wsp. (2000), powstałej w oparciu o przegląd wielu badań dotyczących związku przystosowania społecznego, rozumianego jako codzienne niezależne funkcjonowanie wśród innych ludzi (*community outcome*) oraz funkcji poznawczych, istotną rolę odgrywają funkcje wykonawcze (mierzone za pomocą WCST i podobnych metod), pamięć werbalna oraz fluencja słowna. Przegląd aktualnych badań w pracy Milev i wsp. (2005) poka-

zuje, że obecnie coraz większe znaczenie, w związku z przystosowaniem i funkcjonowaniem chorych na schizofrenię, nadaje się procesom uwagi i funkcjom werbalnym. Prawdopodobnie jest to związane ze stosowaniem szerokiej gamy metod badań funkcji kognitywnych u różnych autorów. Według wyników badań Milev i wsp. (2005) przystosowanie na początku choroby (badania dotyczyły 7-letniej obserwacji chorych) jest związane z takimi funkcjami jak pamięć werbalna, szybkość psychomotoryczna i uwaga. W pracy własnej nie zastosowano osobnej metody do oceny uwagi, natomiast jest to funkcja, która mogła mieć znaczący wpływ na rezultat naszych badań. W otrzymanych przez nas wynikach funkcje werbalne nie odgrywają znaczącej roli w związku z przystosowaniem chorych i przebiegiem choroby. Może to wynikać z niewątpliwych ograniczeń związanych z doбором metod (do badania funkcji werbalnych zastosowano jedynie Test Fluencji Słownej, natomiast werbalną pamięć operacyjną oceniano za pomocą Testu Stroopa B), które były jednak konieczne w specyficznej sytuacji jednorazowego badania ambulatoryjnego. Pewne ograniczenia pracy związane są również z małą reprezentatywnością badanej przez nas grupy (17% z wyjściowej grupy) dla całej populacji chorych na schizofrenię.

Wynik świadczący o lepszym aktualnym przystosowaniu chorych w stosunku do przystosowania na początku choroby mógł być związany ze specyfiką badanej grupy – chorzy w momencie badania znajdowali się w stanie całkowitej lub częściowej remisji, niektórzy pracowali lub byli aktywni w inny sposób (korzystali z ofert pomocy psychologicznej, klubów pacjenta, dwie osoby uczęszczały na wykłady w Uniwersytecie Trzeciego Wieku). Wynik ten nie odbiega znacznie od rezultatów uzyskanych w innych pracach – w badaniu Hafner i wsp. (2003), opartym na 5-letniej obserwacji chorych od wystąpienia pierwszego epizodu, stwierdzono, że choroba sama w sobie (nasilenie objawów, stopień ciężkości, przebieg) nie powoduje pogorszenia społecznego funkcjonowania przez kolejne lata. Autorzy opierali się o bardzo rozbudowane modele teoretyczne dotyczące funkcjonowania społecznego, uwzględniające wymiary podobne jak wyróżnione w skali, którą zastosowano w badaniach własnych, jednak znacznie bardziej szczegółowe metodologicznie niż zastosowana w pracy własnej Skala Oceny Przystosowania. Za terminem „funkcjonowanie, przystosowanie chorych na schizofrenię” kryje się obecnie wiele różnych pojęć. Green (2000) wyróżnia trzy obszary funkcjonowania chorych w życiu (*functional outcome*): funkcjonowanie społeczne (*community*

outcome), rozwiązywanie problemów społecznych (*social problem solving*) oraz zdobywanie umiejętności psychospołecznych (*psychosocial skill acquisition*). Aktualnie różni badacze poszukują związku między funkcjonowaniem poznawczym chorych na schizofrenię a ich przystosowaniem rozumianym w różny sposób – od radzenia sobie z problemami dnia codziennego po subiektywne poczucie jakości życia. Bez wątpienia, problem ten jest wart większego usystematyzowania.

WNIOSKI

Wykonane przez nas badanie wskazuje na brak jednoznacznej zależności pomiędzy wczesnym przebiegiem choroby a specyficznym dla osób z rozpoznaniem schizofrenii profilem funkcji poznawczych ocenianych po wielu latach.

W przeprowadzonej przez nas ocenie aktualnego stanu funkcji poznawczych u chorych z przewlekłą schizofrenią stwierdzono, że aktualny poziom wykonania testów neuropsychologicznych jest niezależny od czasu trwania leczonych i nie leczonych zaostrzeń w ciągu pierwszych lat choroby. Analiza ta pozwoliła jednak na wyróżnienie dwóch typów chorych. Badani, którzy potrzebowali dłuższego czasu leczenia farmakologicznego, mieli krótsze remisje w początkowym okresie choroby i już wtedy charakteryzowali się gorszym przystosowaniem; prezentowali aktualnie większe zaburzenia funkcji poznawczych. Osoby, które były w momencie zachorowania lepiej przystosowane i charakteryzowały się łżejszym przebiegiem choroby (dłuższe remisje, mniej hospitalizacji) miały również lepsze wyniki w aktualnym badaniu. Nie stwierdzono istotnych różnic (z wyjątkiem części B Testu Łączenia Punktów) w wynikach większości testów neuropsychologicznych osób prezentujących różne typy objawów psychopatologicznych. Dłuższy okres leczenia we wczesnym przebiegu choroby korelował natomiast z aktualną lepszą efektywnością myślenia.

PISMIENICTWO

1. Addington J, Addington D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2,5 year follow-up study. *Schizophr Res* 2000; 44: 47-56.
2. Antonova E, Sharma T, Morris R, Kumari V. The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophrenia Research* 2004; 70: 117-145.
3. Ciompi L, Muller Ch. Neues zur Schizophrenen. Eine kategoriale Langzeitstudie bis ins Senium. Springer, Berlin-Heidelberg, New York, 1976.
4. Feldman D, Schnepback D, von Richenbach B, Theodorion A, Hell D. Association between two distinct executive task in schizophrenia: a functional transcranial Doppler sonography study. *BMC Psychiatry* 2006; 6: 6-25.
5. Gold JM. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2004; 72: 21-28.
6. Green MF, Kerns RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the „right stuff”? *Schizophrenia Bull.*2000; 26: 119-136.
7. Hafner H, Maurer K, Loffler W, der Heiden W i wsp. Modeling the Early Course of Schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 2003; 29: 2.
8. Jaeger J, Douglas E. Neuropsychiatric rehabilitation for persistent mental illness. *Psychiatr Q* 1992; 63: 71-94.
9. Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press, 2000.
10. Milev P, Beng-Choon H, Arndt S, Andreasen N. Predictive Values of Neurocognition and Negative Symptoms on Functional Outcome in Schizophrenia: A Longitudinal First-Episode Study With 7-Year Follow-Up. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 495-506.
11. Nestor PG, Kubicki M, Spencer KM, Niznikiewicz M, Mc Carley RW, Shenton ME. Attentional networks and cingulum bundle in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2007; Vol 90, Is 1-3: 308-315.
12. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2004; 72: 29-39.
13. Pantelis C, Barber FZ, Barnes TR, Nelson H, Owen HM, Robins TW. Comparison of set-shifting ability in patients with chronic schizophrenia and frontal lobe damage. *Schizophrenia Research* 1999; 37 (3): 251-70.
14. Ropcke B, Eggers C. Early – onset schizophrenia. A 15 year follow-up. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005; 14: 341-350.
15. Rzewuska M. Charakterystyka przebiegu schizofrenii paranoidalnych. Analiza zależności pomiędzy obrazem treści wytwórczych i ich dynamiką a przebiegiem psychoz (praca habilitacyjna). Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, 1988.
16. Sharma T, Harvey P. *Cognition in Schizophrenia*. Oxford University Press, 2000.
17. Strauss JS, Carpenter WT. Prediction of outcome in schizophrenia. II. Relationship between predictor and outcome variables: a raport from the WHO international pilot study of schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 1974; 31: 37-42.
18. Uçok A, Cakir S, Duman Z i wsp. Cognitive Predictors of skill acquisition on social problem solving in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256: 388-394.
19. Uhlhaas PJ, Mishara AL. Perceptual Anomalies in Schizophrenia: Integrating Phenomenology and Cognitive Neuroscience. *Schizophrenia Bulletin* 2007; 33 (1): 142-256.

Adres korespondencyjny:

Agnieszka Kałwa

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii

Instytut Psychiatrii i Neurologii

ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa

e-mail kałwa@ipin.edu.pl