



Wybrane neuropsychologiczne wskaźniki uwagi i pamięci u chorych na schizofrenię, ich krewnych pierwszego stopnia oraz osób zdrowych

Selected neuropsychological indicators of attention and memory in patients with schizophrenia, their first-order relatives and healthy controls

BOŻENA ROCZNIK, JACEK WCIÓRKA

I Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE

Cel. Ocena i porównanie wybranych funkcji neuropsychologicznych w grupie chorych na schizofrenię, ich zdrowych krewnych pierwszego stopnia oraz osób zdrowych niespokrewnionych.

Metoda. Zbadano 94 osoby: 34 pacjentów z rozpoznaniem psychozy schizofrenicznej (18 mężczyzn i 16 kobiet), 30 krewnych pierwszego stopnia osób z rozpoznaniem schizofrenii (8 mężczyzn i 22 kobiety) oraz 30 osób zdrowych z populacji ogólnej (13 mężczyzn i 17 kobiet). Pacjenci badani byli w okresie remisji (brak objawów psychotycznych lub minimalne ich nasilenie), cechował ich zróżnicowany czas trwania choroby (średnio ok. 13±8 lat). Do oceny funkcji poznawczych wykorzystano wybrane testy uwagi i pamięci wzrokowej z komputerowej wersji Wiedeńskiego Systemu Testów (VTS, Schuhfried), które w mniejszym lub większym stopniu wiążą się z funkcjonowaniem pamięci operacyjnej: „Test śledzenia linii” (LVT), „Test rozpiętości pamięci wg Corsi” (CORSI), „Test interferencji wg Stroopa” (STROOP). Różnice wykonania testów badano za pomocą analizy wariancji wraz z testami post hoc (metodą NIR – wg najmniejszej istotnej różnicy).

Wyniki. W zakresie wszystkich analizowanych wskaźników funkcjonowania neuropsychologicznego, pacjentów charakteryzował najniższy przeciętny poziom wykonania testów, a niespokrewnione osoby zdrowe z grupy kontrolnej – najwyższy. Zdrowi krewni pierwszego stopnia osób chorych uzyskiwali wyniki pośrednie. W zakresie niemal wszystkich ocenianych wskaźników analiza wariancji wykazała istotne różnice między badanymi trzema grupami. Analizy post hoc między poszczególnymi grupami najczęściej potwierdziły istotność różnic między porównywanymi trzema grupami. Jednak stwierdzono też interesujące wyjątki: w teście rozpiętości pamięci wzrokowej (CORSI) zarówno czas wykonywania, jak i liczba zapamiętanych elementów nie różniły się istotnie u pacjentów i u zdrowych krewnych, a we wszystkich częściach testu interferencji (STROOP) liczba błędnych odpowiedzi nie różniła istotnie zdrowych krewnych osób chorujących od zdrowych osób niespokrewnionych (grupa kontrolna). Wyniki testów umiarkowanie korelowały z czasem trwania choroby (ujemnie) i poziomem wykształcenia (lata edukacji, dodatnio). Obie te zmienne korelowały ze sobą ($r = -0,38$).

Wnioski. (1) W zakresie ocenianych wskaźników neuropsychologicznych chorzy na schizofrenię uzyskiwali wyniki najłabsze, a zdrowe osoby z grupy kontrolnej – najlepsze. (2) Wyniki krewnych osób chorych na schizofrenię osiągały najczęściej poziom pośredni – jednak sprawność wzrokowej pamięci bezpośredniej nie różniła ich istotnie od pacjentów, natomiast sprawność wykonania zadań dotyczących interferencji słów i barw nie różniły ich od osób zdrowych z grupy kontrolnej. (3) Stwierdzone zależności można interpretować jako przyczynek niesprzeczny z hipotezą o endofenotypowości analizowanych, neuropsychologicznych dysfunkcji uwagi i pamięci wzrokowej (i prawdopodobnie związanego z nimi zaburzenia pamięci operacyjnej), jako czynnika ryzyka wystąpienia psychozy schizofrenicznej. Interpretacja taka wymaga ostrożności wynikającej zwłaszcza z ograniczonej reprezentatywności oraz wpływu poziomu wykształcenia i wieku w porównywanych grupach.

SUMMARY

Objectives. To assess and compare selected neuropsychological functions in a group of patients with schizophrenia, their healthy first-order relatives, and unrelated healthy controls.

Method. Participants in the study ($n = 94$) were: 34 patients diagnosed with schizophrenic psychosis (18 men, 16 women), 30 of their healthy first-order relatives (8 men and 22 women), and 30 healthy controls from the general population (13 men, 17 women). The patients were assessed during remission (none or minimal psychotic symptoms). Their mean length of illness was differentiated (about 13±8 years). Cognitive functions were assessed using a number of tests of attention and memory selected from the Vienna Test System (VTS, Schuhfried), more or less associated with the working memory function: the Visual Pursuit Test (LVT), the Corsi Block Tapping Test (CORSI), and the Stroop Interference Test (STROOP). Differences in the test performances were assessed using analysis of variance and post hoc tests of least significant difference (LSD).

Results. On all the tests of neuropsychological functions patients with schizophrenia had the lowest mean scores, while the best performance was noted in unrelated healthy controls. Healthy first-order relatives' performance scores were between these of the other two groups. Analysis of variance showed significant differences between the three groups in almost all the indicators under study. Between-group post hoc testing mostly confirmed significance of the differences between the three compared groups. However, there were also some interesting exceptions: in the CORSI test of visual short-term memory span neither the performance time nor the number of memorized items significantly differed the patients and their healthy relatives. Besides, in all parts of the STROOP Interference Test there were no significant differences in the number of erroneous responses between the patients' healthy relatives and healthy unrelated controls. Test scores were moderately correlated with length of illness (negatively) and with years of education (positively). Both these variables were intercorrelated ($r = -0,38$).

Conclusions. (1) As regards neuropsychological indicators under study, patients with schizophrenia performed poorest, while healthy controls showed the best performance. (2) Relatives of schizophrenic patients usually had intermediate scores – however, they did not differ

significantly from the patients in the visual short-term memory capacity, and their performance on color-word interference tasks did not differ from that of healthy controls. (3) The findings can be interpreted as not at variance with a hypothesis about endophenotypical character of the analyzed neuropsychological dysfunctions of attention and memory (and probably related working memory disturbances), regarded as a risk factor for schizophrenic psychosis. Such an interpretation should be treated with caution, especially due to the limited representativeness of the groups under study, as well as to the effect of education level and age.

Słowa kluczowe: schizofrenia / dysfunkcje neuropsychologiczne / krewni pierwszego stopnia
Key words: schizophrenia / neuropsychological dysfunctions / first-order relatives

Schizofrenia jest złożonym zaburzeniem psychicznym o różnorodnym obrazie i przebiegu klinicznym. Wieloletnie, intensywnie prowadzone badania nie doprowadziły dotychczas do zgodnych poglądów na temat mechanizmów patogenetycznych, wpływających na powstanie zespołu objawów typowych dla psychozy schizofrenicznej. Dominuje pogląd, że rozwój psychozy schizofrenicznej ma wielowymiarowy, poligeniczny charakter [1].

Badania z zakresu genetyki molekularnej dostarczają niejednoznacznych dowodów na rzecz konkretnej grupy genów odpowiedzialnych za zachorowanie na schizofrenię ujmowaną jak złożony fenotyp kliniczny. W związku z tymi trudnościami zaczęto koncentrować się na alternatywnym podejściu – na poszukiwaniu endofenotypów, czyli prostszych do zdefiniowania i wężiej ujętych cech, zwykle neurobiologicznych, których genetyczne podłoże może być łatwiejsze do wykrycia niż podłoże złożonego fenotypu psychozy schizofrenicznej opartego na obrazie klinicznym zaburzeń [2, 3, 4].

Według Gottesmana i Goulda z cechą endofenotypową w zaburzeniach psychicznych mamy do czynienia wtedy, gdy: (1) występuje ona w populacji osób z określonym rozpoznaniem psychiatrycznym, (2) jest dziedziczna, (3) pierwotnie niezależna, (4) endofenotyp i zaburzenie kliniczne są wewnątrz rodzin segregowane wspólnie, (5) można go zidentyfikować wśród niezaburzonych krewnych na poziomie znacząco wyższym niż w populacji ogólnej [5]. Zgodnie z tymi kryteriami, dysfunkcje poznawcze mogą stanowić istotny marker podatności do zachorowania na psychozę schizofreniczną. Deficyty poznawcze stwierdzane u osób z rozpoznaniem schizofrenii dotyczą takich funkcji, jak: uwaga, pamięć, procesy związane z przetwarzaniem informacji, rozwiązywaniem problemów, planowaniem i funkcjami wykonawczymi [6, 7, 8, 9]. Znaczenie dysfunkcji poznawczych jako endofenotypu zostało potwierdzone w badaniach krewnych pierwszego stopnia pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Zdecydowana większość dotychczasowych doniesień wykazuje, że krewni pacjentów z rozpoznaniem psychozy schizofrenicznej ujawniają dysfunkcje wielu wskaźników funkcji poznawczych podobne do występujących u pacjentów, choć w mniejszym natężeniu [10, 11]. Przykładowo, Thompson et al. [12] wykazał, że zdrowe, biologiczne rodzeństwo pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii wykonało na istotnie niższym poziomie niż osoby z grupy kontrolnej większość testów z baterii testów WAIS-R oraz uzyskało znacząco wyższą ilość błędów perseweracyjnych w *Teście sortowania kart Wisconsin (WCST)*. Podobne zależności zostały wykazane przez Sitskoorna i wsp. [13], którzy zanotowali istotną różnicę pomiędzy krewnymi pierwszego stopnia a grupą kontrolną w obszarze pamięci wizualnej i werbalnej.

Współcześnie przypuszcza się, że u źródeł różnych deficytów poznawczych obserwowanych w psychozie schizofrenicznej mogą być zaburzenia pamięci operacyjnej (*working memory*) [14, 15]. Najogólniej ujmując, pamięć operacyjna jest systemem lub mechanizmem, umożliwiającym czasowe przechowywanie w stanie ciągłej aktywacji informacji potrzebnych do prawidłowego wykonania różnorodnych zadań poznawczych [16]. Obszarami mózgu, z którymi wiąże się funkcje pamięci operacyjnej, są: przednia kora okolicy asocjacyjnej (tzw. kora przedczołowa) oraz kora skroniowa (w obszarze bruzdy Sylwiusza) [17, 18]. Fakt ten w perspektywie rozważań nad schizofrenią ma doniosłe znaczenie, gdyż znacząca część badań wskazuje u osób chorujących na psychozę schizofreniczną osłabienie aktywności i redukcję objętości substancji szarej właśnie w obrębie tych obszarów mózgu [19, 20].

Pierwsze badania dotyczące zaburzeń pamięci operacyjnej wśród osób z rozpoznaniem psychozy schizofrenicznej zostały przeprowadzone przez Parka i Holzmana [21], którzy wykazali obniżony poziom wykonania zadań angażujących wizualno-przestrzenną pamięć operacyjną w tej grupie chorych. Od tamtej pory prowadzono liczne badania, dowodzące, że zaburzenia pamięci operacyjnej stanowią istotną dysfunkcję wśród osób z rozpoznaniem psychozy schizofrenicznej [22, 23, 24], co więcej obserwowane są również w grupie ich zdrowych biologicznych krewnych pierwszego stopnia [25, 26, 27]. Warto zaznaczyć jednak fakt, że odpowiedź na pytanie o nadrzędną przyczynę powodującą wystąpienie zaburzeń pamięci operacyjnej pozostaje nieznana.

CEL

Celem tej pracy było sprawdzenie założenia o roli wybranych wskaźników neuropsychologicznych (w mniejszym lub większym stopniu związanych z funkcją pamięci operacyjnej) jako markerów podatności do zachorowania na schizofrenię. Wybierając analizowane w tej pracy testy neuropsychologiczne zakładano, że wykorzystują one głównie wzrokowe aspekty sprawności poznawczej oraz, że w mniejszym lub większym stopniu angażują pamięć operacyjną.

METODA

Z każdą z badanych osób umawiano się indywidualnie na wyznaczoną przez badanego godzinę. Kolejność rozwiązywania poszczególnych testów neuropsychologicznych w przeprowadzanym badaniu była zgodna z przed-

stawioną poniżej. Badanie jednej osoby trwało od 70 do 90 minut. Ogółem zbadano 94 osoby należące do trzech grup badawczych:

1. 34 pacjentów (18 mężczyzn i 16 kobiet) z rozpoznaniem schizofrenii według kryteriów ICD-10 w okresie remisji choroby. Wg siedmiostopniowej (1–7) całościowej oceny stanu psychicznego (CGI) poziom ujawnianych zaburzeń nie przekraczał u nich w czasie badania nasilenia niewielkiego (1–3) i nie obserwowano wytwórczych objawów psychotycznych. Średni czas trwania choroby osiągał wartość 12,9 lat (odchylenie standardowe, $SD \pm 8,02$), a średni wiek tych badanych – 37 lat ($SD \pm 10,24$), a poziom wykształcenia liczony w latach edukacji osiągał wartość średnią 13 lat ($SD \pm 2,87$). Badani kończyli pobyt w oddziale stacjonarnym lub przebywali w oddziale dziennym. Wszyscy przyjmowali małe lub średnie dawki różnych leków przeciwpsychotycznych, z porównywalnym udziałem leków starszej i nowszej generacji.
2. 30 krewnych pierwszego stopnia pacjentów z rozpoznaniem psychozy schizofrenicznej (8 mężczyzn i 22 kobiety) o średnim wieku 50,1 ($SD \pm 13,50$) i średniej 15,1 lat edukacji ($SD \pm 3,58$). Osoby te były uczestnikami spotkań rodzinnych, organizowanych w oddziałach stacjonarnych oraz oddziale dziennym Kliniki.
3. grupę kontrolną stanowiło 30 osób (13 mężczyzn i 17 kobiet) o średnim wieku 32,5 ($SD \pm 8,89$) i przeciętnie 17,9 latach edukacji ($SD \pm 2,30$).

Kwalifikacja do grupy kontrolnej wymagała wykluczenia: chorób psychicznych przebytych przez badanego lub zaburzeń psychicznych wśród jego krewnych pierwszego i drugiego stopnia, uzależnienia od alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych, chorób lub uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego.

Jako narzędzia do oceny pamięci operacyjnej wykorzystano kilka testów ze wspomaganą komputerowo wersji Wiedeńskiego Systemu Testów (VTS, *The Vienna Test System*). Bateria ta składa się z licznych testów dostępnych w różnych wersjach. Wykonanie poszczególnych zadań nie wymagało od respondenta biegłości w posługiwaniu się sprzętem komputerowym. Każdy z wykorzystanych testów poprzedzany był instrukcją prezentowaną na ekranie monitora, po której występowały przykładowe zadania próbne. Po prawidłowym wykonaniu zadań próbnych, następowało przejście do głównej części testu.

Test śledzenia linii (*Visual Pursuit Test, LVT*)

Służy do pomiaru umiejętności przełączania i selektywności procesów uwagi oraz strukturalizacji i prędkości przetwarzania materiału wzrokowo-przestrzennego. Składa się z 40 ekspozycji, które poprzedza 8 zadań próbnych. Podczas pojedynczego zadania na ekranie monitora prezentowanych jest 9 poplątanych linii, a specjalny wskaźnik wskazuje jedną z nich. Osoba badana rozpoczyna zadanie od naciśnięcia prawą ręką czerwonego przycisku i jednocześnie lewą ręką zielonego przycisku, po zwolnieniu klawiszy zadanie znika. Zadanie osoby badanej polega na jak najszybszym udzieleniu odpowiedzi, poprzez naciśnięcie numeru, przy jakim wskazana linia kończy się i ponownym naciśnięciu dwóch przycisków, które umożliwiają przejście

do następnego zadania. Wybrano trzy wskaźniki wykonania: (a) medianę czasu trafnych odpowiedzi, (b) współczynnik – tzn. liczbę prawidłowych odpowiedzi w ustalonym czasie, (3) czas wykonania testu.

Test rozpiętości pamięci wg Corsi (*Corsi – Block Tapping – Test, CORSI*)

CORSI służy do pomiaru krótkotrwałej pamięci wzrokowo-przestrzennej. W badaniu tym na ekranie prezentowanych jest 9 sześciątów (kostek), a specjalny wskaźnik w kształcie dłoni wskazuje niektóre z nich. Zadaniem osoby badanej jest, po usłyszeniu sygnału dźwiękowego, odtworzenie, za pomocą pióra świetlnego, dokładnej kolejności wskazanej przez wskaźnik. Ilość wskazanych kostek rośnie w kolejnych seriach zadań (4 ekspozycje; rozpoczyna się od zapamiętania 3 elementów). Zadanie przerywane jest w momencie, kiedy respondent nie odtworzy prawidłowej kolejności w ciągu trzech kolejnych zadań danej serii. Jako wskaźniki wyniku testu analizowano: (1) rozpiętość pamięci, tzn. maksymalną liczbę kostek, które badany był w stanie poprawnie odtworzyć co najmniej jeden raz, (2) czas wykonywania testu.

Test interferencji wg Stroopa (*Interference Test after Stroop, STROOP*)

Test Interferencji Stroopa pozwala ocenić procesy związane z selektywnością uwagi i siłą kontroli poznawczej. Cały test składa się z 4 części: (1) czytanie słowa określającego, w jakim jest prezentowane, (2) nazywanie koloru figury (prostokąta) prezentowanej na ekranie, (3) czytanie słowa określającego kolor, bez sugerowania się, w jakim kolorze to słowo zostało napisane, (4) nazywanie koloru, w jakim słowo zostało napisane (bez sugerowania się, co jest napisane). Badany proszony jest o udzielanie jak najszybciej prawidłowej odpowiedzi poprzez naciśnięcie piórem świetlnym na odpowiednią kostkę na ekranie. Na wynik testu interferencji składały się (w każdej z kolejnych faz eksperymentu): (a) mediana czasu reakcji, (b) liczba popełnionych błędów.

Wszystkie obliczenia statystyczne wykonano za pomocą programu statystycznego PASW 17. PL. Różnice pomiędzy grupami pod względem badanych wskaźników obliczano za pomocą jednoczynnikowej analizy wariancji (ANOVA), a w celu określenia dokładnych różnic pomiędzy poszczególnymi grupami przeprowadzono testy *post hoc* (testy NIR – najmniejszej istotnej różnicy).

WYNIKI

LVT, Test śledzenia linii (tabl. 1). We wszystkich mierzonych wskaźnikach testu LVT trzy grupy badanych różniły się od siebie w sposób statystycznie istotny. Chorych charakteryzowała najwyższa mediana czasu trafnych odpowiedzi, a osoby spokrewnione uzyskały wynik pośredni pomiędzy pacjentami i osobami z grupy kontrolnej. Identyczne zależności pomiędzy badanymi grupami dotyczyły zmiennej określanej jako współczynnik testu (częstość poprawnych odpowiedzi w określonym czasie).

Tabela 1. Różnice pomiędzy badanymi grupami w zakresie wyników testu śledzenia linii – wyniki analizy wariancji wraz z testami *post hoc* metodą NIR (najmniejszej istotnej różnicy).

Table 1. Intergroup differences in LVT scores – results of analysis of variance and of *post hoc* tests using the least significant difference method (LSD).

Test śledzenia linii, LVT: oceniające wskaźniki	Grupa badana	Średnia ± odchylenie standardowe	Testy <i>post hoc</i>	
			grupy porównywane	istotność (p)
Mediana czasu trafnych odpowiedzi (F = 17,96; p = 0,000)	pacjenci	4,76 ± 1,24	krewni grupa kontrolna	0,001** 0,000***
	krewni	3,97 ± 0,73	pacjenci grupa kontrolna	0,001*** 0,011*
	grupa kontrolna	3,34 ± 0,71	pacjenci krewni	0,000*** 0,011*
Współczynnik (F = 17,89; p = 0,000)	pacjenci	23,03 ± 9,44	krewni grupa kontrolna	0,023* 0,000***
	krewni	27,57 ± 7,57	pacjenci grupa kontrolna	0,023* 0,001**
	grupa kontrolna	34,73 ± 5,84	pacjenci krewni	0,000*** 0,001**
Czas wykonania (F = 21,02; p = 0,000)	pacjenci	224,41 ± 70,11	krewni grupa kontrolna	0,001** 0,000***
	krewni	180,00 ± 33,80	pacjenci grupa kontrolna	0,001** 0,007**
	grupa kontrolna	144,73 ± 29,84	pacjenci krewni	0,000*** 0,007**

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

Tabela 2. Różnice pomiędzy grupami w zakresie wyników testu rozpiętości pamięci (CORSI) – wyniki analizy wariancji wraz z testami *post hoc* metodą NIR (najmniejszej istotnej różnicy).

Table 2. Intergroup differences in the CORSI memory span test scores – results of analysis of variance and of *post hoc* tests using the least significant difference method (LSD).

Test rozpiętości pamięci: oceniające wskaźniki	Grupa badana	Średnia ± odchylenie standardowe	Testy <i>post hoc</i> :	
			grupy porównywane	istotność (p)
Bezpośrednia rozpiętość pamięci sześciątów (F = 17,83; p = 0,000)	Pacjenci	4,59 ± 0,16	krewni grupa kontrolna	0,219 ns 0,000***
	Krewni	4,90 ± 0,71	pacjenci grupa kontrolna	0,219 ns 0,000***
	Grupa kontrolna	6,03 ± 1,07	pacjenci krewni	0,000*** 0,000***
Czas wykonywania (F = 6,79; p = 0,002)	Pacjenci	217,94 ± 77,72	krewni grupa kontrolna	0,796 ns 0,002**
	Krewni	212,17 ± 54,84	pacjenci grupa kontrolna	0,796 ns 0,001**
	Grupa kontrolna	287,50 ± 94,21	pacjenci krewni	0,002** 0,001**

** p<0,01; *** p<0,001; ns – związek nieistotny

Test rozpiętości pamięci wzrokowej wg Corsi (tabl. 2). W zakresie obu wykorzystanych wskaźników pacjenci nie różnili się istotnie od zdrowych osób spokrewnionych z osobami chorymi, natomiast osoby zdrowe z grupy kontrolnej były w stanie zapamiętać istotnie więcej kostek, co istotnie wydłużało czas wykonywania testu.

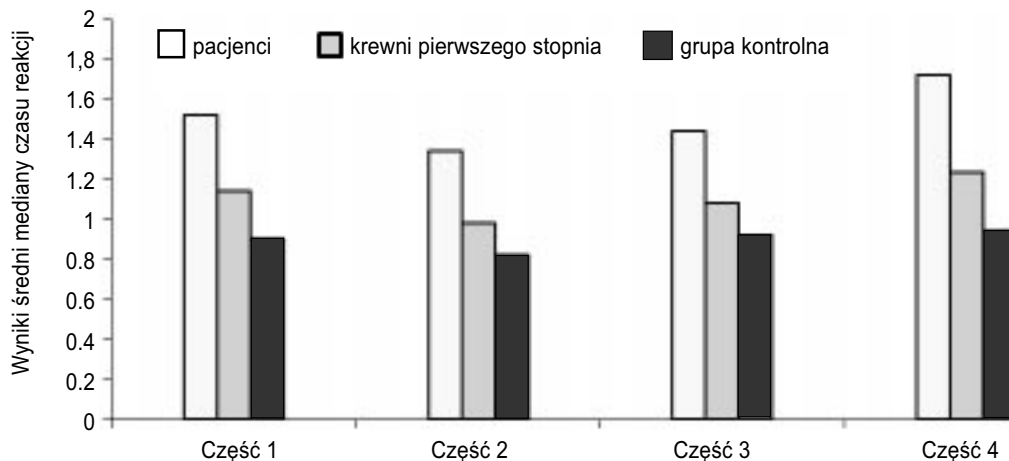
Test interferencji wg Stroopa (tabl. 3). We wszystkich kolejnych fazach eksperymentu zaobserwowano podobne różnice między grupami (tabl. 3). Pacjenci wykonywali

zadania gorzej (wolniej, popełniając więcej błędów) niż zdrowi krewni, a ci gorzej niż zdrowi niespokrewnieni (z grupy kontrolnej). Szybkość wykonania mierzona medianą czasu reakcji różniła istotnie między sobą wszystkie trzy grupy. Natomiast jakością wykonania, mierzoną liczbą popełnianych błędów pacjenci różnili się istotnie od obu pozostałych grup osób zdrowych osób (spokrewnionych i niespokrewnionych), które różniły się między sobą w sposób nieistotny statystycznie. Te różnice ilustrują ryc. 1 i 2.

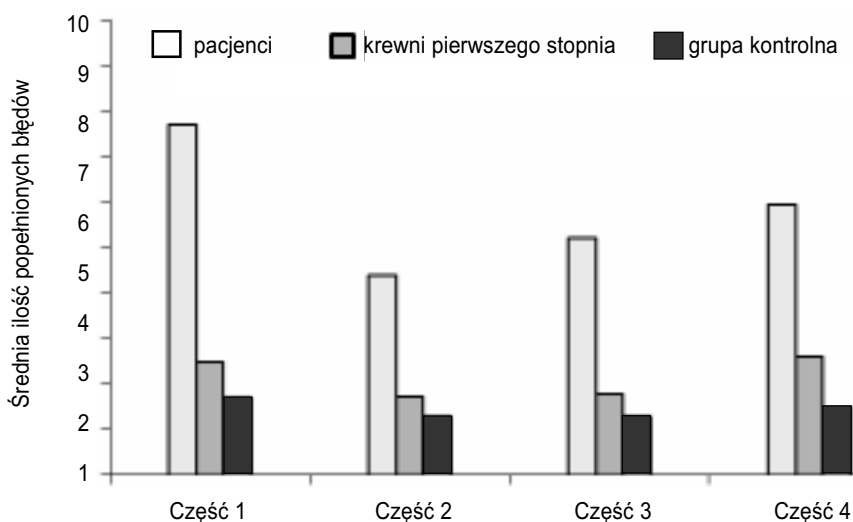
Tabela 3. Różnice pomiędzy grupami w zakresie wyników testu interferencji wg Stroopa – wyniki analizy wariancji wraz z testami *post hoc* metodą NIR (najmniejszej istotnej różnicy).Table 3. Intergroup differences in the Stroop Interference test scores – results of analysis of variance and of *post hoc* tests using the least significant difference method (LSD).

Test interferencji wg Stroopa: oceniane wskaźniki	Grupa badana	Średnia ± odchylenie standardowe	Testy <i>post hoc</i> :	
			grupy porównywane	istotność (p)
M1: Mediana czasu reakcji (s) (F = 44,57; p = 0,000)	pacjenci	1,52 ± 0,34	krewni grupa kontrolna	0,000*** 0,000***
	krewni	1,14 ± 0,24	pacjenci grupa kontrolna	0,000*** 0,000***
	grupa kontrolna	0,90 ± 0,15	pacjenci krewni	0,000*** 0,001**
M1: Suma błędnych odpowiedzi (F = 11,37; p = 0,000)	pacjenci	7,65 ± 8,50	krewni grupa kontrolna	0,000*** 0,000***
	krewni	2,47 ± 2,69	pacjenci grupa kontrolna	0,000*** 0,559 ns
	grupa kontrolna	1,63 ± 2,40	pacjenci krewni	0,000*** 0,559 ns
M2: Mediana czasu reakcji (s) (F = 58,27; p = 0,000)	pacjenci	1,32 ± 0,27	krewni grupa kontrolna	0,000*** 0,000***
	krewni	1,00 ± 0,10	pacjenci grupa kontrolna	0,000*** 0,000***
	grupa kontrolna	0,82 ± 0,11	pacjenci krewni	0,000*** 0,000***
M2: Suma błędnych odpowiedzi (F = 11,77; p = 0,000)	pacjenci	4,38 ± 3,79	krewni grupa kontrolna	0,000*** 0,000***
	krewni	1,67 ± 2,79	pacjenci grupa kontrolna	0,000*** 0,584 ns
	grupa kontrolna	1,27 ± 1,53	pacjenci krewni	0,000*** 0,584 ns
M3: Mediana czasu reakcji (s) (F = 45,09; p = 0,000)	pacjenci	1,43 ± 0,30	krewni, grupa kontrolna	0,000*** 0,000***
	krewni	1,10 ± 0,16	pacjenci grupa kontrolna	0,000*** 0,002**
	grupa kontrolna	0,92 ± 0,12	pacjenci krewni	0,000*** 0,002**
M3: Suma błędnych odpowiedzi (F = 12,52; p = 0,000)	pacjenci	5,21 ± 4,75	krewni grupa kontrolna	0,000*** 0,000***
	krewni	1,73 ± 3,02	pacjenci grupa kontrolna	0,000*** 0,604 ns
	grupa kontrolna	1,27 ± 1,70	pacjenci krewni	0,000*** 0,604 ns
M4: Mediana czasu reakcji (s) (F = 41,01; p = 0,000)	pacjenci	1,73 ± 0,49	krewni grupa kontrolna	0,000*** 0,000***
	krewni	1,24 ± 0,29	pacjenci grupa kontrolna	0,000*** 0,002**
	grupa kontrolna	0,95 ± 0,13	pacjenci krewni	0,000*** 0,002**
M4: Suma błędnych odpowiedzi (F = 9,56; p = 0,000)	pacjenci	5,94 ± 6,30	krewni grupa kontrolna	0,002** 0,000***
	krewni	2,56 ± 3,12	pacjenci grupa kontrolna	0,002** 0,310 ns
	grupa kontrolna	1,43 ± 1,71	pacjenci krewni	0,000*** 0,310 ns
Czas wykonania (F = 48,14; p = 0,000)	pacjenci	929,1 ± 257,54	krewni grupa kontrolna	0,000*** 0,000***
	krewni	639,9 ± 100,95	pacjenci grupa kontrolna	0,000*** 0,008**
	grupa kontrolna	520,0 ± 87,05	pacjenci krewni	0,000*** 0,008**

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; ns – związek nieistotny



Rycina 1. Średnie wyniki mediany czasu reakcji w poszczególnych częściach testu Stroopa w trzech grupach badanych.
Figure 1. Averaged median reaction time in different parts of the Stroop test in the three groups under study.



Rycina 2. Wyniki średniej ilości popełnionych błędów w poszczególnych częściach testu Stroopa dla trzech grup badanych.
Figure 2. Mean number of errors in different parts of the Stroop test in the three groups under study.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Podstawową hipotezą przeprowadzonego badania empirycznego była weryfikacja założenia o istotnej roli wskaźników zaburzeń pamięci operacyjnej rozumianych w kategoriach ekspresji fenotypowej wrażliwości zachorowania na schizofrenię. W tym celu dokonano porównania pomiędzy pacjentami z rozpoznaniem schizofrenii, krewnymi pierwszego stopnia osób chorujących na psychozę schizofreniczną i zdrowymi kontrolnymi pod względem wykonania pięciu testów neuropsychologicznych, angażujących różne funkcje pamięci operacyjnej.

Zgodnie z oczekiwaniami w *Teście śledzenia linii (LVT)* wyniki krewnych, pod względem badanych wskaźników, mieściły się pomiędzy grupą pacjentów a grupą osób zdrowych – przy czym pacjenci uzyskali najniższy poziom wykonania wszystkich mierzonych zmiennych. Oznacza to, że badanych pacjentów cechowało (choć o zróżnicowanym natężeniu) słabsze funkcjonowanie procesów uwagi

oraz przetwarzania i strukturalizacji informacji wzrokowo-przestrzennych niż zdrowych krewnych pierwszego stopnia, obie te grupy funkcjonowały poznawczo w opisanych warunkach eksperymentu słabiej niż osoby zdrowe z grupy kontrolnej.

Zbliżone zależności pomiędzy grupami zostały wykazane również w *Teście rozpiętości pamięci (CORSI)*. W tym przypadku grupa krewnych pierwszego stopnia nie wykazała różnic od grupy pacjentów, pod względem przeciętnej liczby zapamiętanych pozycji kostek (elementów o modalności wizualno-przestrzennej) oraz czasu wykonywania testu (co wynika pośrednio odzwierciedla zdolność utrzymywania w pamięci obrazu położenia kostek). Natomiast średnie wyniki uzyskane w obu tych grupach były istotnie słabsze od osiągniętego przez osoby zdrowe z grupy kontrolnej. Innymi słowy, zarówno przeciętne wyniki pacjentów chorujących na schizofrenię, jak i krewnych pierwszego stopnia nie pozwalały odróżnić tych grup w sposób statystycznie istotny. Można więc sądzić, że wykazywały

Tabela 4. Macierz interkorelacji (r Pearsona) wykorzystanych testów (N = 94).

Table 4. Matrix of intercorrelations (Pearson's r) of the tests used (n = 94).

Test/wskaźnik	Test LVT			Test Corsiego			Test Stroopa				
	1	2	3	1	2	1M	4M	1B	4B	czas	
LVT 1	mediana czasu	1,00	-0,94**	0,95**	-0,58**	-0,35**	0,61**	0,68**	0,37**	0,17	0,68**
LVT 2	współczynnik		1,00	-0,90**	0,59**	0,40**	-0,62**	-0,66**	-0,33**	-0,12	-0,66**
LVT3	czas wykonania		1,00	-0,60**	-0,34**	0,60**	0,69**	0,40**	0,21*	0,72**	
Corsi 1	rozpiętość			1,00	0,83**	-0,47**	-0,53**	-0,52**	-0,18	-0,58**	
Corsi 2	czas wykonania			1,00	-0,30**	-0,29**	-0,22*	-0,06	-0,31**		
Stroop 1M	mediana czasu reakcji					1,00	0,78**	0,23*	0,24*	0,86**	
Stroop 4M							1,00	0,27**	0,43**	0,89**	
Stroop 1B	suma błędnych odpowiedzi							1,00	0,33**	0,36**	
Stroop 4B									1,00	0,44**	
Stroop	czas wykonania								1,00		

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

one zbliżone dysfunkcje w utrzymywaniu aktywacji informacji wizualno-przestrzennych w pamięci (procesy *on line*), co wskazuje na zmniejszoną u nich pojemność magazynu pamięci krótkotrwałej w stosunku do osób zdrowych bez krewnych chorujących w rodzinie.

Istotne różnice między grupami zaobserwowano również w ostatnim z wykorzystanych testów – *Teście interferencji wg Stroopa*. Niezależnie od warunków eksperymentalnych krewni pierwszego stopnia uzyskiwali w zakresie mediany czasu reakcji wyniki pośrednie pomiędzy grupą pacjentów a osobami z grupy kontrolnej. Natomiast pod względem ilości popełnionych błędów grupa krewnych nie wykazała różnic od zdrowych osób z grupy kontrolnej – w przeciwieństwie do pacjentów, którzy przy udzielaniu odpowiedzi popełniali zdecydowanie najwięcej błędów w zestawieniu z pozostałymi grupami badanych. Zasadne wydaje się stwierdzenie, że przebadanych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii i krewnych pierwszego stopnia cechuje osłabienie procesów przetwarzania informacji wzrokowo-werbalno-przestrzennych oraz selektywności procesów uwagi, a co za tym idzie funkcji związanych z kontrolą poznawczą.

Wyniki testów Corsi i Stroopa mogą też być interpretowane jako ukazujące większą perseweratywność i stereotypowość reakcji na bodźce wzrokowo-przestrzenne w grupie pacjentów, szczególnie w stosunku do funkcjonowania poznawczego w grupie osób zdrowych niespokrewnionych. Wyniki testu Corsiego wskazują na zbliżony poziom tej dysfunkcji w grupie pacjentów i krewnych pierwszego stopnia.

W sumie, przeprowadzone badanie wykazało u krewnych pierwszego stopnia pacjentów dysfunkcje poznawcze powiązane z uwagą i pamięcią podobne do tych (choć o mniejszym natężeniu), jakie zostały zanotowane u samych pacjentów. Zaobserwowane dysfunkcje obejmują większość z mierzonych zdolności, czyli procesów związanych z przetwarzaniem, przechowywaniem, manipulowaniem i wydobywaniem informacji wzrokowych oraz z selektywnością uwagi. Fakt ten wskazuje na istotną (być może nadrzędną) rolę przetwarzania informacji wzrokowych i selektywności uwagi jako czynnika uczestniczącego w po-

datności genetycznej (endofenotyp?) sprzyjającej wystąpieniu psychozy schizofrenicznej. Uzyskane wyniki, są zgodne z metaanalizą przeprowadzoną przez Neuchterlein, Buchsbaum i Dawson [28]. Wyciągnęli oni wniosek, że zaburzenia w przetwarzaniu informacji stanowią cechę trwałą u osób z rozpoznaniem schizofrenii i ich krewnych pierwszego stopnia. O'Donnell et al. [29] postulowali, że deficyty w przetwarzaniu informacji wizualno-przestrzennych związane są z osłabieniem procesów selektywności uwagi oraz zaburzeniami pamięci krótkotrwałej, co z kolei rozpatrywał w kontekście dysfunkcji całego systemu pamięci operacyjnej. Spośród wykorzystanych testów tylko test Stroopa uważany jest za silniej związany z pamięcią operacyjną, jednak wzajemne korelacje (por. tabl. 4) między wykorzystanymi tu testami zdają się sugerować, że funkcja tej pamięci może być testowana przez każdy z nich, choć w różnym stopniu.

Słabością uzyskanych wyników, a co za tym idzie przedstawionej interpretacji, są różnice pomiędzy grupami pod względem wieku i wykształcenia, które mogły rzutować na uzyskiwane wyniki (tabl. 5). Lata edukacji zwiększały poziom wykonania testów, choć ich wpływ na wyniki testu Stroopa malał wraz z poziomem trudności testu. Natomiast wiek osłabiał poziom wykonania testów LVT i Corsiego, lecz nie wywierał istotnego wpływu na wyniki testu Stroopa. Ocenę wpływu współprzyczynowości tych zmiennych (*confounding*) utrudnia ponadto wpływ czasu trwania choroby korelującego ujemnie z wpływem wykształcenia ($r = -0,37$; $p < 0,01$).

Oszacowanie wpływu tych zmiennych (a także wielu innych, np. wpływu leków psychotropowych) na poziom wykonania poszczególnych testów w porównywanych grupach było w tym badaniu niemożliwe, ze względu na małe liczebności grup, ograniczające moc analiz statystycznych. Analiza statystyczna, uwzględniająca wpływ wieku i wykształcenia na poziom wykonania zastosowanych testów w badanych grupach, wykazała tendencję zgodną z przedstawionymi powyżej interpretacjami, jednak z wymienionych powodów uzyskane wyniki można traktować tylko jak wstępne, zachęcające do sprawdzenia na większych liczebnie grupach badanych. Sposób doboru prób badanych

Tablice 5. Korelacje między wykonaniem testów a wykształceniem (lata edukacji) czasem trwania choroby (lata) i wiekiem wszystkich badanych osób (N = 94).

Table 5. Table 4. Correlations of neuropsychological test scores with illness duration (years), education level (years), and age in all persons under study (N = 94)

Oceniany wskaźnik	Współczynnik korelacji (r Pearsona)		
	Lata edukacji	Lata choroby	Wiek
LVT: mediana czasu trafnych odpowiedzi	-0,463**	0,469**	0,23*
współczynnik	0,477**	-0,421**	-0,30**
czas wykonania	-0,464**	0,494**	0,22*
CORSI: rozpiętość pamięci	0,466**	-0,402**	-0,34**
czas wykonania	0,279**	-0,201	-0,32**
Mediana czasu reakcji:			
STROOP – 1	-0,521**	0,545**	0,13
STROOP – 2	-0,536**	0,593**	0,10
STROOP – 3	-0,524**	0,550**	0,16
STROOP – 4	-0,493**	0,543**	0,17
Suma błędnych odpowiedzi:			
STROOP – 1	-0,310**	0,466**	0,06
STROOP – 2	-0,259*	0,389**	0,06
STROOP – 3	-0,199	0,267**	-0,05
STROOP – 4	-0,199	0,242*	0,00
STROOP: czas wykonania	-0,527**	0,593**	0,11

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

grup osób mógł powodować odrębności ograniczające ich reprezentatywność dla ogółu odpowiednich populacji, co ogranicza możliwość ich generalizacji.

WNIOSKI

1. W zakresie ocenianych wskaźników neuropsychologicznych powiązanych z funkcjonowaniem pamięci operacyjnej pacjenci chorujący na schizofrenię uzyskiwali wyniki najslabsze, a zdrowe osoby z grupy kontrolnej – najlepsze.
2. Wyniki krewnych osób chorych na schizofrenię osiągały najczęściej poziom pośredni – jednak sprawność wzrokowej pamięci bezpośredniej nie różniła ich istotnie od pacjentów, natomiast sprawność wykonania zadań dotyczących interferencji słów i barw nie różniły ich od osób zdrowych z grupy kontrolnej.
3. Stwierdzone zależności można interpretować jako przyczynek niesprzeczny z hipotezą endofenotypowości analizowanych, neuropsychologicznych dysfunkcji uwagi i pamięci (i prawdopodobnie związanego z nimi zaburzenia pamięci operacyjnej) jako czynnika ryzyka wystąpienia psychozy schizofrenicznej. Interpretacja taka wymaga ostrożności wynikającej zwłaszcza z ograniczonej reprezentatywności oraz wpływu różnic poziomu wykształcenia i wieku w porównywanych grupach.

PIŚMIENNICTWO

1. Rabe-Jabłońska J, Kotlicka-Antczak M. Teorie etiopatogenetyczne schizofrenii. W: Jarema M. (red.). Pierwszy epizod schizofrenii. IPIŃ, Warszawa; 2001, s. 9–37.
2. Stone WS, Faraone SV, Seidman LJ, Olson EA, Tsuang MT. Searching for the liability to schizophrenia: concepts and methods underlying genetic high-risk studies of adolescents. *Journal Child Adolescent Psychopharmacol.* 2005; 15(3): 403–417.
3. Rybakowski J. Patogeneza schizofrenii. W: Jarema M (red.). Pierwszy epizod schizofrenii. Via Medica: Gdańsk; 2008, s. 8–38.
4. Appels MCM, Sitskoorn MM, Vollema MG, Kahn RS. Elevated levels of schizotypal features in parents of patients with a family history of schizophrenia spectrum disorder. *Schizophrenia Bull.* 2004; 30(4): 781–790.
5. Gottesman I, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* 2003; 160: 636–645.
6. McCarley RW, Niznikiewicz MA, Salisbury DF, Nestor PG, O'Donnell BF, Hirayasu Y, Grusze H, Greene RW, Shenton ME. Cognitive dysfunction in schizophrenia: unifying basic research and clinical aspects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1999; 249 (supl. 4): 69–82.
7. Rybakowski J, Borkowska A. Znaczenie zaburzeń czynności poznawczych w pierwszym epizodzie schizofrenii. W: Jarema M (red) Pierwszy epizod schizofrenii. Instytut Psychiatrii i Neurologii: Warszawa; 2001, s. 57–73.
8. Perlic DA, Rosenbeck RA, Kaczynski R, Bingham S, Collins J. Association of symptomatology and cognitive deficits to functional capacity in schizophrenia. *Schizophrenia Res.* 2008; 99: 192–199.
9. Sharma T, Harvey P. Cognition in schizophrenia. Impairments, importance and treatment strategies. Oxford University Press. Oxford; 2001.
10. Snitz BE, MacDonald AW, Carter CS. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophrenia Bull.* 2006; 32(1): 179–194.
11. Whyte MC, McIntosh AM, Johnstone EC, Lawrie SM. Declarative memory in unaffected adult relatives of patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Res.* 2005; 78: 13–26.
12. Thompson JL, Watson JR, Steinhauer SR, Goldstein G, Pogue-Geile MF. Indicators of genetic liability to schizophrenia: a sibling study of neuropsychological performance. *Schizophrenia Bull.* 2005; 31(1): 85–96.
13. Sitskoorn MM, Ebisch SJH, Appels M, Nuyen J, Kahn RS. Memory profiles in parents of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2004; 128(1): 27–37.
14. McKenna P, Clare L, Baddeley AD. Schizophrenia. W: Baddeley AD, Wilson BA, Watts FN (red). *Handbook of Memory Disorders.* Chichester: John Wiley & Sons; 2000, s. 271–292.
15. Park S, Pushel J, Sauter BH, Rentsch M, Hell D. Visual object working memory function and clinical symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Res.* 2002; 71: 1–8.
16. Baddeley AD. Working memory, thought, and action. Oxford: Oxford University Press; 2007.
17. Szatkowska I. Pamięć operacyjna: integracyjna rola kory przedczołowej. *Przegląd Psychologiczny.* 1999; 42 (1–2): 151–166.
18. Sanchez-Carrion R, Fernandez-Espejo D, Junque C, Falcon C, Bargallo N, Roig T, Bernabeu M, Tormos JM, Vendrell P. A longitudinal fMRI study of working memory in severe TBI patients with diffuse axonal injury. *Neuroimage.* 2008; 43: 421–429.
19. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet.* 2004; 363: 2063–2072.

20. Katsel P, Davis KL, Gorman JM, Haroutunian V. Variations in differential gene expression patterns across multiple brain regions in schizophrenia. *Schizophrenia Res.* 2005; 77: 241–252.
21. Park S, Holzman PS. Schizophrenic show spatial working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry*, 1992; 49: 975–982.
22. Goldman-Rakic PS. Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1994; 49: 975–982.
23. Purkop R, Matuschek E, Ruhrmann S, Brockhause-Dumke A, Tendolkar I, Bertsch A, Klosterkotter, J. Dimensions of working memory dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 2003; 62, 259–268.
24. Saperstein AM, Fuller RL, Avila MT, Adami H, McMahon RP, Thaker GK, Gold JM. Spatial working memory as a cognitive endophenotype of schizophrenia: assessing risk of pathophysiological dysfunction. *Schizophrenia Bull.*, 2006; 32(3): 498–506.
25. Park S, Holzman PS, Goldman-Rakic PS. Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry.* 1995; 52: 821–828.
26. Concklin HM, Curtis CE, Katsanis J, Iacono WG. Verbal working memory in schizophrenia patients and their first degree relatives: evidence for the digit span task. *Am J Psychiatry.* 2000; 157: 275–277.
27. Horan, WP, Braff DL, Nuechterlein KH, Sugar CA et al. Verbal working memory impairments in individuals with schizophrenia and their first – degree relatives: Findings from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Schizophrenia Res.* 2008;103: 218–228.
28. Nuechterlein KH, Buchsbaum MS, Dawson ME. Neuropsychological vulnerability to schizophrenia. W: David AS, Cutting JC (red), *The neuropsychological of schizophrenia.* Lawrence Erlbaum Associates: Hove-Hillsdale; 1999, s. 53–78.
29. O'Donnell, B.F., Swearer, J.M., Smith, L.T., Nestor, P.G., Sheton, M.E., McCarley, R.W. (1996). Selective deficits in visual perception and recognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153, 687–692.

Wpłynęło: 1.10.2009. Zrecenzowano: 29.11 2009. Przyjęto: 02.12.2009

Adres: Mgr Bożena Rocznik, I Klinika Psychiatryczna IPiN, 02-957 Warszawa, tel. 22 8424034.