



## Ocena wybranych funkcji poznawczych u osób krótko chorujących na schizofrenię – doniesienie wstępne

*Evaluation of selected cognitive functions in patients with schizophrenia of recent onset – a preliminary report*

JOANNA MEDER, MARYLA SAWICKA

Z Zakładu Rehabilitacji Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

**STRESZCZENIE.** W przedstawionym doniesieniu podjęto próbę oceny skuteczności stosowania olanzapiny u pacjentów chorych na schizofrenię. Skuteczność preparatu oceniano na podstawie zmian, jakie zachodziły w funkcjonowaniu poznawczym chorych po okresie 3 miesięcy po zastosowaniu tej farmakoterapii. Badanymi osobami byli stosunkowo młodzi pacjenci leczeni w Instytucie. Wyniki potwierdzają skuteczność tego atypowego neuroleptyku już w pierwszym, stosunkowo krótkim, etapie leczenia. Pozytywne zmiany dotyczyły nie tylko samej poprawy w obszarze zmian nasilenia objawów pozytywnych i negatywnych, ale przede wszystkim w obszarze funkcjonowania poznawczego.

**SUMMARY.** In the report an attempt was made to evaluate effectiveness of olanzapine administration to schizophrenic patients. Effectiveness of the medication was assessed on the grounds of changes in the patients' cognitive functioning after three months of the treatment. Participants in the study were relatively young patients receiving treatment at the Institute. This atypical neuroleptic was found to be effective even in the first, relatively short stage of treatment. Improvement was noted not only as regards positive and negative symptoms severity, but above all in positive changes in the patients' cognitive functioning.

---

**Słowa kluczowe:** czynności poznawcze / schizofrenia / olanzapina

**Key words:** cognitive functions / schizophrenia / olanzapine

---

Do niedawna uważano, że proces choroby w schizofrenii przebiega na tle nienaruszonych funkcji poznawczych [ICD-10, 1997]. Jednak, jak wykazuje wiele wyników testów psychologicznych, u chorych na schizofrenię można zaobserwować różnego typu zaburzenia tej sfery [Goldberg 1987, 1988, Domańska 1997]. W porównaniu z osobami zdrowymi chorzy na schizofrenię charakteryzują się niższym ilorazem inteligencji, zaburzeniami uwagi, deficytami pamięci i tendencją do popełniania błędów językowych. Wyraźnie można zaobserwować deficyty w zakresie rozwiązywania problemów abstrakcyjnych. Zaburzenia poznawcze obser-

wowane w przebiegu schizofrenii nie są jedynie wynikiem zaburzającego wpływu toczącego się procesu psychotycznego, ale stanowią trwałe i istotny element choroby.

Pogląd o istnieniu trwałych deficytów poznawczych w schizofrenii został wsparty wynikami badań z zastosowaniem metod obrazowania mózgu: pozytronowej tomografii emisyjnej i czynnościowego badania rezonansowego. Badania te potwierdziły występowanie niewielkich anomalii w budowie anatomicznej i dysfunkcji neuropsychologicznych świadczących o uszkodzeniu okolicy czołowej i ciemieniowej mózgu. [Green i wsp. 1994]. Odnotowano także

powiększenie rozmiarów komórek mózgowych [Pakkenberg 1987]. Wyniki tych badań wykazały zmniejszenie zarówno objętości jak i masy hipokampa, jąder podstawy oraz takich części układu limbicznego jak obwód Papeza [Bogerts 1993].

Szczegółowe badania anatomiczne nie przyniosły tak interesujących rezultatów jak obserwacje pracy mózgu chorych na schizofrenię. Wynikiem tych badań było stwierdzenie dysfunkcji grzbietowo-bocznego rejonu kory przedczołowej. W związku z tym wynikiem neuropsychologów skoncentrowali się na badaniach kory przedczołowej. Testem stosowanym najczęściej do badania deficytów kory przedczołowej jest *Test sortowania kart Wisconsin*, WCST [Heaton 1981]. Wykonanie tego testu wymaga użycia skumulowanych doświadczeń z przeszłości przy planowaniu przyszłych zachowań i intensywnego obciążania pamięci bezpośredniej. Pacjenci ze schizofrenią mają trudności z pomysłnym jego wykonaniem, szczególnie gdy pozbawiono ich możliwości bezpośredniego korzystania ze wskazówek eksperymentatora. Zastosowanie technik neuroobrazowania wykazało, iż napływ krwi do kory w obszarze przedczołowo-grzbietowobocznym nie wzrasta do normalnego poziomu w czasie, gdy pacjenci wykonują ten test.

Zmniejszoną aktywność przedczołową obserwowano także u chorych na schizofrenię w czasie wykonywania testu fluencji słownej, testu powszechnie używanego do oceny dysfunkcji płata czołowego [Lewis 1992].

Szczegółowe analizy zadań, które były stosowane podczas badania funkcji poznawczych, dają obraz różnic istniejących w obrębie funkcjonowania poznawczego pomiędzy osobami zdrowymi a cierpiącymi na schizofrenię. Te ostatnie gorzej wykonują zadania o większej złożoności poznawczej. Nie mają problemów z pojedynczymi nazwami (słowami), ale już z zadaniami złożonymi mają kłopot [Gjerde 1983]. Zdecydowanie lepiej prezentują się ich umiejętności w identyfikowaniu zadań konkretnych aniżeli abstrakcyjnych [Corrigan i Green 1992].

## CEL

Celem przeprowadzonego badania była ocena złożonych aspektów funkcjonowania poznawczego pacjentów chorych na schizofrenię oraz to, czy systematyczne stosowanie leku olanzapina wpływa na zmiany w tym funkcjonowaniu.

Postawiono następujące pytania badawcze:

1. Czy trzymiesięczny okres podawania leku spowoduje poprawę w rozumieniu złożonego materiału językowego? Poprawa będzie traktowana jako zwiększenie fluencji słownej, szybkości w identyfikowaniu poleceń i zmniejszeniu ilości błędów.
2. Czy trzymiesięczny okres podawania leku istotnie polepsza zakres, pojemność i szybkość zapamiętywania oraz wydobywania materiału werbalnego?
3. Czy pacjenci biorący udział w badaniu zwiększają swoją koncentrację oraz podzielność uwagi podczas rozwiązywania zadań?
4. Czy uczestnicy badań zwiększą swoje możliwości w rozumieniu sensu głębokiego zdań oraz uadekwatnią zakres rozumienia pojęć?

## BADANI

Badaniem objęci byli pacjenci Instytutu Psychiatrii i Neurologii z rozpoznaniem schizofrenii wg międzynarodowej klasyfikacji ICD-10, chorujących nie dłużej niż 3 lata, których lekarz prowadzący, w wyniku dotychczasowych niepowodzeń farmakoterapii, zdecydował o potrzebie zastosowania terapii lekiem olanzapiną i którzy wyrażają zgodę na piśmie na udział w badaniach i wykonanie dwukrotnie testów psychologicznych. Badania nie ingerowały w proces oddziaływań psycho- i farmakologicznej terapii stosowanej wobec pacjenta, a jedynie analizowały jej przebieg.

Jeżeli podczas badania lekarz prowadzący podejmie decyzję o konieczności zmiany leku antypsychotycznego u pacjenta, to ta decyzja jest wiążąca dla badaczy.

*Charakterystyka badanej grupy.* W badaniu pilotażowym wzięło udział 17 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Podczas badania byli oni pacjentami oddziałów Instytutu Psychiatrii i Neurologii na przełomie 1998–1999 roku. Wiek badanych wahał się pomiędzy 19 a 30 rokiem życia. W badanej próbie najwięcej osób miało wykształcenie średnie. W badaniu 41% stanowiły kobiety, a 59% mężczyźni. Na podstawie dokumentacji lekarskiej wykluczono z badań osoby podejrzane o zmiany organiczne centralnego układu nerwowego.

U wszystkich osób rozpoznano schizofrenię, były to osoby chorujące nie dłużej niż 3 lata.

W badaniu brali udział przede wszystkim pacjenci oddziałów psychiatrycznych Instytutu Psychiatrii i Neurologii prowadzonych systemem dziennym.

Do badań zakwalifikowano 20 pacjentów, ale trzech z nich negatywnie zareagowało na leczenie olanzapiną, co spowodowało konieczność zmiany leczenia przed zakończeniem pełnego cyklu badań. W przypadku dwóch z tych osób wycofano się z leczenia po kilku dniach, a w przypadku jednego po upływie miesiąca. Z grupy 17 osób, 14 przyjmowało olanzapinę w dawce 10 mg na dobę, 2 osoby przez okres 4 tygodni – 15 mg na dobę, a jedna osoba 20 mg. Po upływie 3 miesięcy wszyscy badani przyjmowali dawkę 10 mg jako dawkę dobową.

W grupie badanej nie obserwowano nasilonych objawów ubocznych, w początkowym okresie leczenia 7 osób zgłaszało nadmierną senność. U 2 osób stosowano dodatkowo anksjolityki na początku leczenia i był to estazolam w dawce 1 tabletki na noc, w celu poprawy snu. Jeden z pacjentów pobierał estazolam przez 8 dni, a drugi przez 11 dni. Problemem związanym z leczeniem benzodiazepinami są niepożądane działania psychotropowe, takie jak efekt sedatywny i zaburzenia procesów poznawczych. Zależą one jednak od siły działania leku i stosowanej dawki [Kostowski 1999, Płaźnik 1996]. W przypadku badanej próby zasto-

sowane dawki anksjolityków były tak małe i tak krótko stosowane, że wydaje się wysoce prawdopodobne, że ewentualne niekorzystne działanie uboczne upośledzające funkcje poznawcze było znikome.

## METODY

Przed rozpoczęciem badań pacjent podpisywał zgodę na udział w programie badawczym. W trakcie badań wykorzystano następujące narzędzia.

1. *Kwestionariusz ICD-10* – jednorazowo przy kwalifikacji do badań.
2. *Bostoński test diagnostyczny (BTD)* – był w tym badaniu narzędziem podstawowym. Stanowi on baterię testów do oceny funkcjonowania poznawczego. Prezentowane tam zadania są w formie materiału mówionego, pisanego lub za pomocą materiału wzrokowego. W prezentowanej baterii umieszczone są 3 testy, w których ocenie jest poddawana poprawność wykorzystania zadań oraz użyty do tego czas. Podczas oceniania poszczególnych testów lub rodzajów zadań można brać pod uwagę zbiorczą ocenę poszczególnych testów lub ocenę zadań. Zadania, jakie badany ma do rozwiązania dotyczą jego podstawowej wiedzy lub umiejętności, które zostały przez niego zdobyte lub których się nauczył podczas trwania badania. Z tego powodu w tym badaniu istnieje możliwość oceny u badanych jego poszczególnych funkcji poznawczych, jak: pamięć, uwaga, spostrzeganie, uczenie się i przede wszystkim rozumienie. Ocena ta dotyczy modalności wzrokowej i modalności słuchowej. Przedstawiona bateria daje możliwość oceny otrzymanego materiału w formie przede wszystkim ilościowej (czas, punkty), ale także jakościowej. Bateria została uzupełniona dwoma rodzajami testów (klocki i pamięć cyfr) wchodzącymi pierwotnie w skład testu inteligencji Wechslera-Bellevue.

3. *Skala oceny pozytywnych i negatywnych objawów schizofrenii (PANSS)* – ocena stanu psychicznego. Stan psychiczny był oceniany podczas całego badania dzięki czterem pomiarom: w 1 tygodniu, po upływie 1 miesiąca, po upływie 2 miesięcy i po 3 miesiącach podawania leku.

4. *Karta przebiegu leczenia farmakologicznego* prowadzona w sposób ciągły.

Początkowo badanie zostało zaplanowane na rok, ale z przyczyn niezależnych od badaczy obserwacja musiała zostać ograniczona do 3 miesięcy.

Przy opracowywaniu wyników wzięto pod uwagę następujące wskaźniki zaburzeń poznawczych:

- umiejętność zapamiętywania prostego materiału słownego,
- umiejętność spostrzegania złożonego materiału słownego,
- umiejętność spostrzegania prostego materiału wzrokowego,
- fluencja słowna,
- uwaga,
- rozumienie złożonego materiału słownego,
- rozumienie prostego materiału słownego.

Uzyskane wyniki przedstawiono jako bezwzględne wartości średnie. Istotność statystyczną obliczono w zależności od wartości testu Snedecora, przy pomocy testu t-Studenta lub Coxa-Cochrana. Współzmiennosc oblicza-

no za pomocą współczynnika korelacji Pearsona [r]. Przyjęto poziom istotności  $p=0,05$ .

## WYNIKI

### Ocena wybranych funkcji poznawczych

Oceny funkcjonowania poznawczego osób biorących udział w badaniu dokonano na podstawie wyników otrzymanych w BTD oraz na podstawie wyników 2 testów (klocki i pamięć cyfr) wchodzących w skład testu Wechslera-Bellevue. Podczas dwukrotnych pomiarów wybranych zmiennych określono różnice pomiędzy wynikami uzyskanymi przed podaniem leku (olanzapina) i po trzymiesięcznym leczeniu. Szczegóły zawiera tabl. 1.

Na podstawie otrzymanych wyników można stwierdzić, że z siedmiu analizowanych zmiennych wyniki sześciu z nich uległy wzrostowi. Jednak poprawa wyników, którą można uznać za istotną statystycznie dotyczyła takich zmiennych jak: pamięć w obydwu kategoriach materiału, spostrzeganie materiału tak prostego, jak i złożonego oraz rozumienie złożonego materiału. Istotnemu statystycznie obniżeniu uległa zmienna – fluencja słowna. Nie odnotowano zmian istotnych statystycznie w ocenach takich zmiennych jak uwaga oraz rozumienie prostego materiału słownego.

### Ocena stanu psychicznego

Do oceny aktualnego stanu psychicznego badanych posłużono się skalą PANSS. W celu

Tablica 1. Wartości średnie i różnice między nimi dla wybranych funkcji poznawczych

Badana funkcja poznawcza	Pre-test	Post-test	Różnice	Istotność
Pamięć – prosty materiał słowny	7,75	12,56	t=4,21	0,000
Pamięć – złożony materiał słowny	4,12	5,06	t=2,61	0,009
Spostrzeganie – prosty materiał wzrokowy	60,68	67,5	t=1,73	0,05
Spostrzeganie – złożony materiał wzrokowy	15,6	27,43	t=2,8	0,006
Fluencja słowna	8,37	6,56	t=3,95	0,000
Uwaga	3,62	4,1	ns	ns
Rozumienie – prosty materiał słowny	26,6	27,5	ns	ns
Rozumienie – złożony materiał słowny	3,06	3,68	t=1,7	0,048

t – test Studenta, p – istotność statystyczna, ns – brak istotności

Tablica 2. Wartości średnie i różnice między nimi – porównanie wyników pre-testu i post-testu dla wyników otrzymanych na skali PANSS

	Pre-test	Post-test	Różnica	Istotność
Objawy pozytywne	9,68	5,29	$t=7,97$	0,000
Objawy negatywne	24,25	13,75	$t=8$	0,000
Wynik ogólny – PANSS	83,3	51,5	$t=10,2$	0,000

t – test Studenta, p – istotność statystyczna, ns – brak istotności

określenia zmian, jakie zaszły podczas trzymiesięcznego podawania leku brano pod uwagę nie tylko ogólny wynik skali, ale także dynamikę zmian objawów pozytywnych i negatywnych. Szczegóły zawiera tabl. 2.

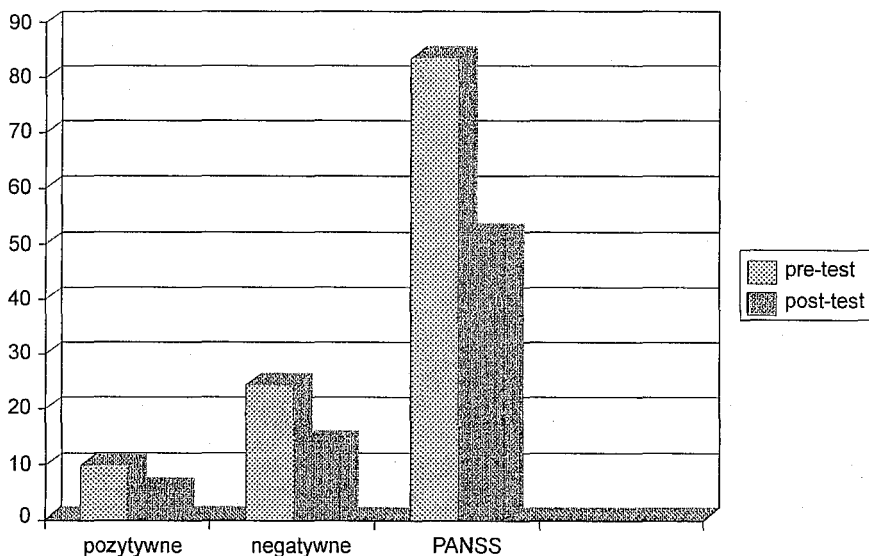
Otrzymane wyniki pokazują, że przed rozpoczęciem leczenia w obrazie psychopatologicznym analizowanej grupy osób dominowały objawy negatywne. Proporcja objawów negatywnych do pozytywnych pozostała na niezmiennym poziomie także po zakończeniu trzymiesięcznej kuracji olanzapiną. Wszystkie zmiany, jakie odnotowano po trzymiesięcznym okresie obserwacji dotyczyły tak skali objawów pozytywnych, jak i skali objawów negatywnych oraz były zmianami

istotnymi statystycznie. Istotnej poprawie uległ także wynik ogólny skali PANSS.

### Funkcjonowanie poznawcze a natężenie objawów psychotycznych

Związek między poszczególnymi funkcjami poznawczymi a natężeniem objawów psychotycznych określono za pomocą współczynnika r-Pearsona. Szczegóły zawiera tabl. 3.

Wszystkie korelacje w powyższym zestawieniu są nieistotne statystycznie. Najwyższą siłę związku zaobserwowano pomiędzy poziomem spostrzegania materiału złożonego a nasileniem objawów negatywnych ( $-0,631$ ) oraz pomiędzy poziomem zapamiętywania prostego materiału a objawami pozytywnymi



Rysunek 1. Objawy psychotyczne – zmiany po 3 miesiącach

Tablica 3. Związek pomiędzy poszczególnymi funkcjami poznawczymi a natężenie objawów psychotycznych

Badana funkcja poznawcza	Objawy pozytywne		Objawy negatywne		Skala PANSS	
	[r]	[p]	[r]	[p]	[r]	[p]
Pamięć – prosty materiał słowny	0,404	ns	-0,076	ns	0,45	ns
Pamięć – złożony materiał słowny	-0,064	ns	-0,31	ns	-0,02	ns
Spostrzeganie – prosty materiał wzrokowy	0,093	ns	-0,2	ns	-0,26	ns
Spostrzeganie – złożony materiał wzrokowy	-0,139	ns	-0,631	ns	-0,3	ns
Fluencja słowna	-0,120	ns	-0,015	ns	0,06	ns
Uwaga	-0,098	ns	-0,21	ns	-0,12	ns
Rozumienie – prosty materiał	0,073	ns	-0,147	ns	0,14	ns
Rozumienie – złożony materiał	0,165	ns	-0,021	ns	0,14	ns

(0,4) i ogólnym wynikiem PANSS (0,45). Wszystkie korelacje otrzymane pomiędzy poszczególnymi funkcjami poznawczymi a objawami negatywnymi miały charakter zależności odwrotnie proporcjonalnych.

## OMÓWIENIE WYNIKÓW

Celem pracy było przeprowadzenie badań oceniających poszczególne funkcje poznawcze pacjentów chorych na schizofrenię. Drugim elementem branym pod uwagę było określenie wpływu olanzapiny na zmiany w tym funkcjonowaniu.

Badaniem zostały objęte osoby chore na schizofrenię i bez objawów zespołu otępiennego. Badana próba charakteryzowała się stosunkowo krótkim czasem trwania choroby nie przekraczającym 3 lat oraz z reguły była to pierwsza w życiu hospitalizacja z powodu zaburzeń psychicznych.

Badanie zostało zaplanowane jako 3-miesięczna obserwacja, podczas której cały czas był monitorowany stan psychiczny badanych. W grupie badanej przed rozpoczęciem badań, w obrazie psychopatologii, dominowały przede wszystkim objawy negatywne w stosunku do objawów pozytywnych schizofrenii. Po upływie 3 miesięcy podawania leku olanzapina, nastąpiła istotna statystycznie redukcja wszystkich objawów chorobowych tak w poszczególnych podskalach jak i w całym wyniku skali PANSS.

W ciągu trzech miesięcy farmakoterapii olanzapiną nastąpiły także zmiany w poszczególnych funkcjach poznawczych. Zmiany, które można uznać za korzystne, dotyczyły przede wszystkim zapamiętywania materiału słownego oraz spostrzegania wzrokowego i to w obydwu typach materiałów, tak prostym jak i złożonym. Zmiany, jakie obserwowano w zakresie takich funkcji poznawczych jak uwaga i rozumienie, nie miały charakteru zmian istotnych statystycznie.

Istotnemu statystycznie pogorszeniu uległa fluencja słowna. Wydaje się, że ocena tej złożonej funkcji wymagała od badanych największego wysiłku i przede wszystkim koncentracji na zadaniu. W badaniu oceniano poziom fluencji kategoryjnej stawiając przed badanym jedno zadanie, ale w dwóch etapach, wymagających od niego w pierwszej części stworzenia adekwatnej definicji pojęcia (zwierze domowe), a w następnej kolejności dopasowanie do niego adekwatnych desygnatów. W badaniu oceniano ilość poprawnie wymienionych desygnatów. Jednak z perspektywy wydaje się, że ważne dla tej funkcji jest nie tylko samo poprawne wymienianie, ale także samo prawidłowe definiowanie pojęcia na początku zadania. Tak przeprowadzona analiza być może mogłaby pokazać jakie naprawdę zachodzą zmiany w tej funkcji poznawczej.

Współzmienność stanu psychicznego z objawami psychotycznymi nie wykazała związków istotnych statystycznie. Znak wyników

korelacji pomiędzy wszystkimi analizowanymi funkcjami poznawczymi a objawami negatywnymi jest ujemny, a więc współzależność ma charakter odwrotnie proporcjonalny.

Interpretacja otrzymanych wyników może być na tym etapie badań jeszcze zbyt pochopna, można jednak się pokusić o pewne uogólnienia. W prezentowanym badaniu została potwierdzona skuteczność leczenia neuroleptykiem, jakim jest olanzapina. Skuteczność ta dotyczy przede wszystkim objawów psychotycznych schizofrenii. Polepszenie poszczególnych funkcji poznawczych po trzymiesięcznej farmakoterapii nie dotyczyła wszystkich elementów tego funkcjonowania.

Czy zaobserwowane tendencje są częścią ogólniejszych zależności być może pokażą badania przeprowadzone na pełnej próbie i po dłuższej obserwacji.

## WNIOSKI

1. W przeprowadzonym badaniu stwierdzono, że 3-miesięczne leczenie atypowym neuroleptykiem – olanzapiną przyniosło istotną poprawę w następujących obszarach funkcjonowania osób chorujących na schizofrenię: psychopatologia, pamięć, spostrzeganie.
2. W ciągu 3-miesięcznego leczenia olanzapiną odnotowano także zmiany o charakterze nieistotnym statystycznie w zakresie następujących funkcji poznawczych: uwaga, rozumienie.
3. W ciągu 3-miesięcznego leczenia odnotowano spadek poziomu fluencji słownej badanych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Andreasen NC, Rezaei K. Hypofrontality in neuroleptic – naive patients and patients with chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 943–58.
2. Bogerts B, Ashtari M, Degreest G, i in. Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Research Imaging* 1990; 35: 1–13.
3. Corrigan PW, Green MF. Deficits in social schema in schizophrenia. *Schizophr Res* 1992; 3: 29–35.
4. Gjerde PF. Attentional capacity dysfunction and arousal in schizophrenia. *Psychol Bull* 1983; 97.
5. Green MF, Satz P, Christensen C. Minor physical anomalies in schizophrenia patients, bipolar and their siblings. *Schizophr Bull* 1994; 20: 433–6.
6. Goldberg TE, Kleinman JE, Daniel DG. Dementia praecox revisited : age disorientation, mental status, and ventricular enlargement. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 187–90.
7. Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Florida: Psychological Corporation; 1981.
8. ICD-10. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania. Kraków–Warszawa: Univ. Wyd. Med. „Vesalius”, Instytut Psychiatrii i Neurologii; 1997.
9. Kostowski W. Farmakologiczne podstawy działania leków anksjolitycznych. *Wiad Psychiatr* 1999; 2 (5): 137–49.
10. Lewis SW, Ford RA. A controlled study of <sup>99m</sup>Tc-HMPAO single photon emission imaging in chronic schizophrenia. *Psychol Med* 1992; 22: 27–35.
11. Płaźnik A. Nowe perspektywy leczenia zaburzeń lękowych, rola neurosteroidów. *Lęk i depresja* 1996; 1: 57–67.
12. Weinberger DR, Gallhofer B. Cognitive function in schizophrenia. *Int Clin Psychopharm* 1997; 12 (supl 4): 29–36.

*Adres: Dr Joanna Meder,  
Zakład Rehabilitacji Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii,  
Al. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa*