

Deficyty poznawcze a efekty schizofrenii

The association between cognitive deficits and different outcomes of schizophrenia

Jessica de Nijs^{1*}, Kirsten R. Zoun^{1*}, GROUP Investigators^{1, 2, 3, 4†}

¹ Wydział Psychiatrii, Centrum Chorób Mózgu Rudolfa Magnusa, Centrum Medyczne Uniwersytetu w Utrechcie, Holandia

² Wydział Psychiatrii Akademickiego Centrum Medycznego Uniwersytetu w Amsterdamie, Holandia

³ Centrum Medyczne Uniwersytetu w Maastricht, Zespół Badań i Informacji o Chorobach Psychiczych w Południowej Limburgii), EURON, Maastricht, Holandia

⁴ Wydział Psychiatrii Centrum Medycznego Uniwersytetu w Groningen, Holandia

* wkład autorów był jednakowy

† na końcu tekstu znajduje się szczegółowa lista grupy

Summary

Aim. Schizophrenia is a disorder with different outcomes. Besides the positive and negative symptoms, cognitive impairment is an important core feature of schizophrenia and often pre-dates the disorder. Cognition has consistently been related to outcome in schizophrenia. Given this finding and the fact that diagnosing and treating schizophrenia as early as possible has better outcome chances, the current study investigated the hypothesis that cognitive performance is associated with two seemingly opposite outcomes: clinical remission and forced hospitalization three years after first assessment.

Method. Subjects in the current study were schizophrenia patients not in an active psychosis during cognitive testing (N = 321). The results of the cognitive tests were used as predictor variables for the status of remission or the occurrence of a forced hospitalization in the three years following the cognitive testing. The cognitive tests included were WAIS-III subtests (Digit symbol, Information, Arithmetic, Block Design), Benton Facial Recognition task, Hinting task and the Rey Auditory Verbal Learning task. Besides these cognitive predictors, several relevant covariates (gender, age, education, number of psychotic episodes, duration of illness and amphetamine, cannabis or cocaine intoxication) were analyzed. Two multinomial logistic regression analyses were conducted with the cognitive tests as independent variables and remission and forced hospitalization as dependent variables in separate models.

Results. The results showed that better performance on the verbal tasks (WAIS-III arithmetic score (b=0.17) and the WAIS-III information score (b=0.22)) and less psychotic

episodes ($b=-0.64$) was associated with remission status. Worse performance on the memory task ($b=-0.20$) and more psychotic episodes ($b=0.85$) was related to forced hospitalization.

Conclusion. This three-year longitudinal study showed that higher verbal IQ is a protective factor and poor memory and higher number of psychotic episodes are risk factors of the outcome of schizophrenia. This suggests that future research on prediction tools for the outcome of schizophrenia should include assessment of verbal IQ and verbal memory.

Słowa kluczowe: schizofrenia, remisja, przymusowa hospitalizacja, poznanie

Key words: schizophrenia, remission, forced hospitalization, cognition

Wstęp

Przebieg schizofrenii wykazuje się znaczną niejednorodnością, a w etiologii, symptomatologii oraz następstwach choroby występuje ogromna zmienność. Różnorodność progresji choroby może być wyszczególniona zarówno wśród objawów zapowiadających, ostrych, jak i w fazie rezydualnej [1]. W jednym z pierwszych i najbardziej znaczących długofalowych badań dotyczących przebiegu schizofrenii, przeprowadzonym przez Manfred [2], opisano osiem rodzajów przebiegu choroby, przy czym wzięte pod uwagę zmienne dotyczyły początku (nagły vs. utajony), rodzaju objawów (stałe vs. okresowe) oraz końcowych rezultatów (słabe vs. lepsze). Tylko około 20% miało stereotypowy, utajony początek, stałe objawy i słabe efekty końcowe.

Kolejne ważne badania długofalowe potwierdziły, że przebieg schizofrenii nie jest jednolity [3, 4]. DSM-5 wyróżnia kilka składowych przebiegu choroby, które z perspektywy roku od momentu postawienia diagnozy mogą służyć prognozowaniu przebiegu długofalowego: ciągle objawy, wielokrotne epizody z pełną remisją, wielokrotne epizody z częściową remisją, wielokrotne epizody – obecnie w ostrym epizodzie, pierwszy epizod z częściową remisją, pierwszy epizod z pełną remisją oraz nieokreślony wzór przebiegu [5, 6].

Niektórzy pacjenci doświadczają tylko jednego epizodu psychotycznego. Jednakże bardziej powszechne u pacjentów ze schizofrenią jest wielokrotne doświadczanie tych epizodów z potencjalną powtarzającą się hospitalizacją [7, 8]. Opis różnych następstw choroby, jak wspomniano powyżej, nie zawiera stanu wyleczenia, które samo w sobie w przypadku schizofrenii jest błędnym konstruktem. W kilku badaniach [9, 10] stwierdzono, że powrót do zdrowia zdarza się rzadko i nie ma obecnie zaakceptowanych skal do pomiaru wyleczenia [11]. Bardziej przydatną klinicznie koncepcją odnoszącą się do leczenia schizofrenii jest pojęcie remisji [12]. W czasie remisji pacjenci nie mają lub wykazują minimalne objawy choroby, które nie kolidują z funkcjonowaniem przez okres sześciu miesięcy [13]. W badaniu przeprowadzonym przez Worldwide Schizophrenia Outpatient Health Outcomes [14], w którym przeanalizowano dane 11 078 pacjentów z 37 różnych krajów, stwierdzono średni wskaźnik 66,1% (zakres: od 60,1% w północnej Europie do 84,4% w Azji wschodniej) osiągnięcia remisji po trzech latach obserwacji dla pacjentów cierpiących na schizofrenię.

Deficyty poznawcze przyczyniają się do gorszego samodzielnego społecznego i zawodowego funkcjonowania w schizofrenii [15], związane są także z intensywnością nasilenia objawów i z gorszymi następstwami choroby [16]. Tradycyjnie upośledzenie

poznawcze uważano za oczywiste jedynie u starszych pacjentów cierpiących na schizofrenię. Jednakże dowody zgromadzone na przestrzeni dekad spowodowały zakwestionowanie tego poglądu [17–19]. Zasugerowano nawet, że kryteria diagnostyczne schizofrenii powinny zawierać konkretne odniesienie do zaburzeń poznawczych charakteryzujących chorobę [20, 21]. Okazało się, że osoby cierpiące na schizofrenię miały szeroki zakres deficytów poznawczych odzwierciedlonych w upośledzeniu inteligencji, pamięci, szybkości przetwarzania, uwagi oraz funkcjonowania wykonawczego [22–24]. Ponadto deficyty poznawcze mogą zapowiadać stan braku remisji [25, 26], utrudniać rehabilitację zawodową [27] lub pogarszać wgląd (świadomość choroby).

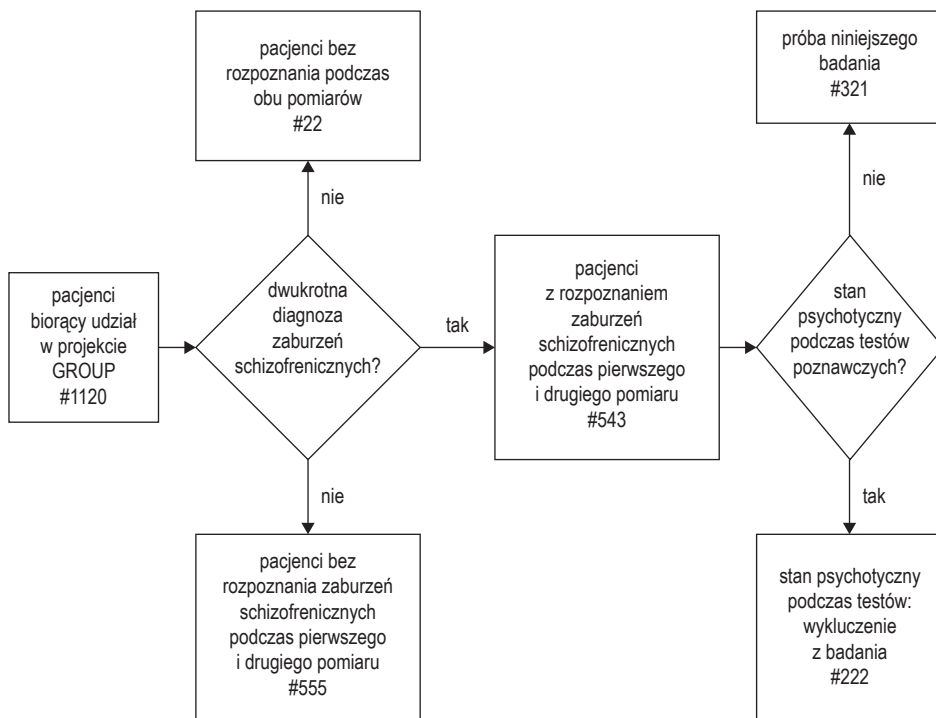
Niniejsze badanie długofalowe miało na celu zbadanie, czy podstawowe deficyty poznawcze w schizofrenii są związane z dwoma przeciwnymi rezultatami wynikającymi z przebiegu choroby: remisją kliniczną i przymusową hospitalizacją po trzech latach.

Metoda

Grupa badana

Niniejsze badanie było częścią holenderskiego długofalowego badania Genetic Risk and Outcome of Psychosis (projekt GROUP; Ryzyko Genetyczne i Następstwa Psychozy), a także efektem współpracy między ośrodkami akademickimi w Amsterdamie, Groningen, Maastricht i Utrechcie oraz związanymi z nimi zakładami opieki zdrowotnej. Badanie koncentruje się na interakcji pomiędzy różnymi czynnikami zwiększającymi podatność, jak i czynnikami ochronnymi oraz zmianami genetycznymi związanymi z rozwojem psychozy [28]. Pacjenci uczestniczyli w kilku wywiadach diagnostycznych, testach neuropsychologicznych, pobierane zostały także próbki krwi i moczu oraz wykonano MRI. Zarówno po trzech, jak i sześciu latach uczestnicy badania zostali ponownie zaproszeni do wykonania testów. Kryteria włączenia pacjentów do badania były następujące: 1) wiek od 16 do 50 lat, 2) rozpoznanie nieafektywnego zaburzenia psychiatrycznego i 3) dobra znajomość języka holenderskiego. Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję ds. Etyki Uniwersyteckiego Centrum Medycznego w Utrechcie, a także przez każdy uczestniczący w badaniu ośrodek. Przed wzięciem udziału w badaniu wszyscy uczestnicy przedłożyli pisemną świadomą zgodę.

W selekcji niniejszej grupy pacjentów zostały dodane dwa dodatkowe kryteria (rys. 1). Pierwszym dodatkowym kryterium włączenia było rozpoznanie schizofrenii (DSM-IV, diagnoza 295.xx) podczas pierwszej oceny i pomiarów po trzech latach w ujęciu CASH (Comprehensive Assessment of Symptoms and History) [29] lub SCAN (Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry) [30]. Nie u wszystkich pacjentów cierpiących na schizofrenię uczestniczących w projekcie GROUP zdiagnozowano zaburzenia schizofreniczne podczas obu pomiarów. Może to być spowodowane subtelnymi zmianami diagnostycznymi i/lub zmianami objawowymi między początkowym a kolejnym włączeniem do badania. Drugim ze wspomnianych było kryterium wykluczenia; pacjenci, którzy byli w aktywnej fazie psychozy według definicji Evensen i wsp. [31] podczas testów poznawczych, zostali wykluczeni z badania.



Rysunek 1. Schemat blokowy pokazujący tworzenie się grupy użytej w niniejszym badaniu

Narzędzia kliniczne

Wszystkie istotne informacje demograficzne dotyczące wieku, poziomu wykształcenia, wieku w momencie wystąpienia psychozy, czasu trwania choroby oraz liczby epizodów psychotycznych i stosowania leków uzyskano za pomocą wywiadu diagnostycznego. Łączna liczba epizodów psychotycznych została określona za pośrednictwem danych dostarczanych przez osoby badane w momencie włączenia do badania i na etapie follow-up. Ponieważ liczba epizodów może być uzależniona od czasu trwania choroby, to oddzielnie zostały dodane jako współzmiennie: czas trwania choroby oraz łączna liczba epizodów (rocznie) od wystąpienia choroby. Nie wpłynęło to na uzyskane wyniki. Dodatkowo, oprócz CASH i SCAN, oceniano podstawowe cechy kliniczne. Ocenę pozytywnych i negatywnych objawów schizofrenii, jak i poziom ogólnej psychopatologii w poprzedzającym tygodniu dokonano za pomocą PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) [32]. Ocenę poznawczą przeprowadzono za pomocą szerokiej baterii testów neuropsychologicznych, które są zestawione w tabeli 1.

Tabela 1. Wyjaśnienie testów poznawczych użytych w projekcie GROUP

Zadanie (odniesienie)	Domena neuropoznawcza	Pomiary	Wiarygodność i trafność testu
Zadanie uczenia się słów (Word Learning Task; Brand and Jolles, 1985) ^a	Wербalne uczenie się i pamięć	<ul style="list-style-type: none"> – Ogólna liczba elementów zapamiętanych właściwie w przywoływaniu natychmiastowym (z 3 prób) – Ogólna liczba elementów zapamiętanych niewłaściwie w przywoływaniu natychmiastowym (z 3 prób) – Ogólna liczba elementów utrwalonych w przywoływaniu natychmiastowym (z 3 prób) – Ogólna liczba elementów zapamiętanych właściwie w przywoływaniu opóźnionym (po 20 minutach) – Ogólna liczba elementów zapamiętanych niewłaściwie w przywoływaniu opóźnionym – Ogólna liczba elementów utrwalonych w przywołaniu opóźnionym 	Odnotowana wiarygodność: 0,70 dla Listy A (Snow i wsp., 1988). Wiarygodność metody test-retest w odstępie jednego roku pomiędzy testami była umiarkowana, 0,55 (Snow i wsp. 1988). Współczynniki korelacji z innymi czynnikami grupującymi i innymi narzędziami uczenia się, wynoszące od 0,50 do 0,65 (Macartney-Filgate & Vriezen, 1988), potwierdzają wiarygodność testu RAVLT.
Symbole cyfr (WAIS-III; Wechsler, 1997) ^b	Szybkość przetwarzania	<p>Liczba poprawnych elementów w ciągu 120 sekund.</p> <p>Cztery zadania WAIS-III są sumowane; Łączny skalowany wynik oblicza się następująco (wynik * 11/4). Wynik IQ pochodzi z tego działania</p>	<p>Wiarygodność metody test-retest dla różnych konstrukcji jest następująca (Niolon, 2005):</p> <p>Pełna Skala: 0,96</p> <p>IQ werbalne: 0,96</p> <p>IQ wykonawcze: 0,91</p>
Braki w obrazkach (WAIS-III; Wechsler, 1997)	Wnioskowanie i rozwiązywanie problemów	<p>Wynik jest zależny od szybkości rozwiązywania zadania.</p> <p>Cztery zadania WAIS-III są sumowane; Łączny skalowany wynik oblicza się następująco (wynik * 11/4). Wynik IQ pochodzi z tego działania</p>	<p>Rozumienie werbalne: 0,95</p> <p>Organizacja Percepcji: 0,88</p> <p>Pamięć Operacyjna: 0,89</p> <p>Szybkość Przetwarzania: 0,89</p>
Wiadomości (WAIS-III; Wechsler, 1997)	Posiadana wiedza	<p>Liczba poprawnych elementów.</p> <p>Cztery zadania WAIS-III są sumowane; Łączny skalowany wynik oblicza się następująco (wynik * 11/4). Wynik IQ pochodzi z tego działania</p>	<p>Trafność treści została ustalona przez ekspertów, którzy sprawdzali elementy. Kryteria trafności zostały ustalone poprzez skorelowanie WAIS-R i WAIS-III. Wartości są dobre. Trafność konstrukcji ustalono za pomocą analizy czynnikowej. g zostało potwierdzone, a podtesty werbalne korelowały ze sobą lepiej niż posttesty wykonawcze (Niolon, 2005).</p>
Arytmetyka (WAIS-III; Wechsler, 1997)	Pamięć operacyjna	<p>Wynik jest zależny od szybkości rozwiązywania zadania</p> <p>Cztery zadania WAIS-III są sumowane; Łączny skalowany wynik oblicza się następująco (wynik * 11/4). Wynik IQ pochodzi z tego działania</p>	<p>Trafność konstrukcji ustalono za pomocą analizy czynnikowej. g zostało potwierdzone, a podtesty werbalne korelowały ze sobą lepiej niż posttesty wykonawcze (Niolon, 2005).</p>

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Test Rozpoznawania Twarzy Bentona (Benton i wsp., 1983)	Wzrokowo-przestrzenna dyskryminacja nieznanymi twarzami	Ogólna liczba poprawnych elementów (maksymalny wynik = 27)	Wiarygodność testu wynosi 0,73. Trafność liczb jest dobra (Bradley i wsp., 2003)
Test Aluzji (Corcoran i wsp., 1995)	Teoria umysłu (poznania społecznego)	Ogólna liczba poprawnych elementów (maksymalny wynik = 20)	Wiarygodność testu wynosi 0,65 (Roberts & Penn, 2009)

^a Skomputeryzowana ocena za pomocą E-prime 1.3.

^b WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale (Skala Inteligencji Wechslera dla Dorosłych).

Testy były wykonywane w ustalonej kolejności. Skrócona wersja formularza WAIS-III SF (Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition short form) [33-34] została użyta w celu oceny ilorazu inteligencji (IQ) pacjentów mierzonego przy użyciu następujących podzadań: Arytmetyka (bada pamięć operacyjną), Wiadomości (mierzy ogólną wiedzę i pamięć długoterminową), Kodowanie symbolu cyfry (jako miara szybkości przetwarzania) i Braki w obrazkach (jako miara rozwiązywania problemów). Podtesty Arytmetyka i Wiadomości mierzyły IQ werbalne. Kodowanie symbolu i Braki w Obrazkach mierzyły IQ wykonawcze. Metoda ta okazała się metodą wiarygodną do obliczania całkowitego wyniku IQ dla pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii [35].

Niedawne zażywanie konopi, amfetaminy i kokainy zostało ustalone za pomocą analizy moczu w Jellinek Clinic Laboratory. Poziom graniczny wynosił odpowiednio 50 ng/ml, 1000 ng/ml i 300 ng/ml.

Remisja i przymusowa hospitalizacja – badanie

Stan remisji określono przy użyciu narzędzia Remisja [13], które opiera się na skali PANSS [32]. Narzędzie to określa remisję jako okres co najmniej sześciu miesięcy, w których główne objawy choroby utrzymują się na niskim poziomie. Oznacza to, że muszą być oceniane w skali PANSS jako łagodne (wynik 3 lub niższy). Głównymi objawami choroby według PANSS są urojenia (P1), dezorganizacja poznawcza (P2), omamy (P3), stopień afektywności (N1), wycofanie społeczne (N4) oraz brak spontaniczności (N6), manieryzm i pozy (G5), a także niezwykle treści myślowe (G9). Podczas wywiadu liczba odbytych do tej pory przymusowych hospitalizacji była uzyskiwana z relacji pacjenta.

Wybór grupy bez zaburzeń psychiatrycznych

W celu określenia, czy pacjent był w aktywnej fazie psychozy podczas oceny funkcji poznawczych, została zastosowana metoda Evensen i wsp. [31]. Twierdzą oni, że wynik 4 punkty lub wyższy (na 7 możliwych) dla jednego z następujących elementów definiuje psychozę: Urojenia, Omamy, Pretensjonalność, Podejrzliwość/Prześladowanie lub Niezwykłe treści myślowe.

Analiza statystyczna

Testy poznawcze stosowano do oceny funkcjonowania neuropoznawczego uczestników badania podczas pierwszego pomiaru (tab. 1) [36–43]. Wyniki tych testów zostały wykorzystane jako zmienne niezależne. Otrzymane zmienne składały się z wyników pomiaru mierzonego narzędziem Remisja oraz relacji pacjentów dotyczącej przymusowej hospitalizacji w okresie powtórzonego pomiaru około trzy lata później.

Ponieważ głównym celem niniejszego badania było określenie potencjalnego związku pomiędzy predyktorami poznawczymi a dwoma skrajnie różnymi następstwami schizofrenii, uwzględniając kilka zmiennych towarzyszących, do analizy użyto wielomianowej regresji logistycznej. W odrębnych analizach testowano związek między czynnikami poznawczymi (wyniki czterech podskal WAIS-III, wyniki testu Bentona, wyniki testu Aluzji oraz liczba poprawnie zapamiętanych elementów w przywołaniu natychmiastowym w Testach Słuchowo-Werbalnego Uczenia się Reya, a także współzmiennie) i różnymi następstwami choroby (stan remisji i przymusowa hospitalizacja).

Wszystkie testy były dwustronne dla poziomu istotności $p = 0,05$. Dane analizowano za pomocą IBM Statistical Package dla Nauk Społecznych (SPSS) wersja 20.0.0.

Wyniki

Następstwa choroby po trzech latach

Tabela 2 pokazuje demograficzną charakterystykę grupy, a także wyniki testów poznawczych.

Tabela 2. Charakterystyka grupy

	Stan remisji po trzech latach		
	Tak	Nie	Nieznany
	N = 207	N = 100	N = 14
<i>Przymusowa hospitalizacja w ciągu 3 następnych lat</i>			
Tak	13	17	1
Nie	194	83	13
<i>Zmienne demograficzne</i>			
Płeć, M/K	148/59	77/23	12/2
Wiek pierwszego włączenia do badania, Średnia (SD)	27,6 (6,5)	29,2 (8,0)	23,4 (4,9)
<i>Wyniki testów poznawczych</i>			
Wynik testu IQ	99,5 (15,2)	94,5 (17,6)	90,6 (14,8)

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Wyniki WAIS-III Braki w obrazkach	10,2 (3,3)	9,5 (3,5)	10,3 (2,8)
WAIS-III Arytmetyka	10,3 (3,2)	9,1 (3,2)	8,6 (3,8)
Wyniki WAIS-III Symbole	7,9 (2,9)	7,05 (2,8)	5,8 (3,0)
Wyniki WAIS-III Wiadomości	11,4 (2,9)	10,7 (3,4)	9,7 (2,9)
Wyniki testu Bentona	23,0 (2,1)	22,5 (2,4)	23,3 (1,6)
Wyniki testu Aluzji	17,6 (2,7)	17,3 (2,9)	16,9 (3,6)
Właściwie zapamiętane elementy w przywoływaniu natychmiastowym w teście RAVLT	24,1 (5,7)	22,2 (6,9)	23,8 (7,7)

RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test (Test Słuchowo-Werbalnego Uczenia się Reya)

Remisja

Pierwsza wielomianowa logistyczna analiza regresji została przeprowadzona dla wyników czterech podskal WAIS-III, wyników testu Bentona, Wyników testu Aluzji oraz liczby poprawnie zapamiętanych elementów w przywołaniu natychmiastowym w testach RAVLT jako predyktorów stanu remisji. Następujące współzmiennne zostały również ujęte w tej analizie: płeć, wiek, wykształcenie, liczba epizodów psychiatrycznych, czas trwania choroby oraz bycie pod wpływem konopi, amfetaminy i kokainy (wg wyników analizy próbek moczu pobranych w czasie oceny poznawczej).

Oprócz liczby epizodów psychiatrycznych wyższe wyniki w podskalach WAIS-III Wiadomości i Arytmetyka były istotnie związane z remisją (tab. 3). Wartości p były następujące: liczba epizodów psychiatrycznych ($p = 0,004$), wyniki podskali Wiadomości ($p = 0,017$), wyniki podskali Arytmetyka ($p = 0,019$).

Tabela 3. Wyniki analizy regresji wielomianowej logistycznej z poznawczymi predyktorami remisji

	b (SE)	95% CI dla ilorazu szans		
		Mniejszy	Iloraz szans	Większy
Odcięcie	1,38 (2,56)			
Wiek	- 0,04 (0,03)	0,90	0,96	1,03
Wykształcenie	0,14 (0,10)	0,94	1,16	1,41
Czas trwania choroby	0,08 (0,06)	0,97	1,09	1,22
Liczba epizodów psychiatrycznych	- 0,64 (0,22) *	0,34	0,53	0,82
Wynik testu Bentona	0,03 (0,08)	0,88	1,03	1,21
Wynik testu Aluzji	- 0,04 (0,07)	0,84	0,96	1,10
Właściwie zapamiętane elementy w przywoływaniu natychmiastowym w teście RAVLT	0,40 (0,04)	0,97	1,04	1,12
Wynik WAIS-III Braki w obrazkach	- 0,04 (0,07)	0,84	0,96	1,09

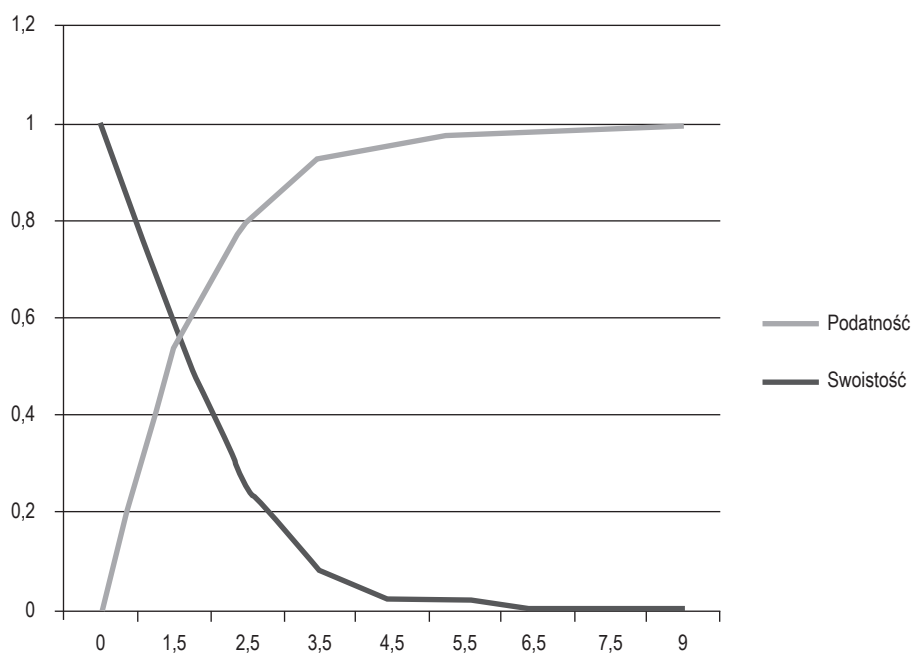
dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Wynik WAIS-III Arytmetyka	0,17 (0,07) *	1,03	1,19	1,37
Wynik WAIS-III Symbole cyfr	0,01 (0,07)	0,88	1,01	1,17
Wynik WAIS-III Wiadomości	0,22 (0,09) *	0,67	0,81	0,97
Wpływ substancji odurzających w czasie testów	0,53 (1,67)	0,06	1,71	45,26
Płeć	- 0,04 (1,70)	0,04	0,97	26,91
Substancje odurzające x Płeć	- 0,09 (1,75)	0,03	0,92	28,07

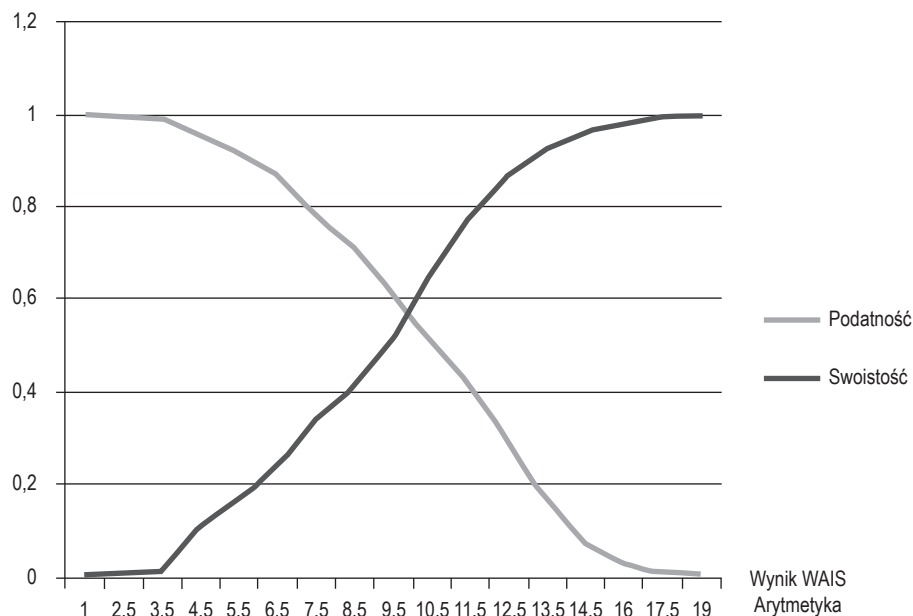
Uwaga, $R^2 = 0,14$ (Cox & Snell); $0,20$ (Nagelkerke); Model $X^2(14) = 215,16$, * $p < 0,05$

SE – błąd standardowy; CI – przedział ufności

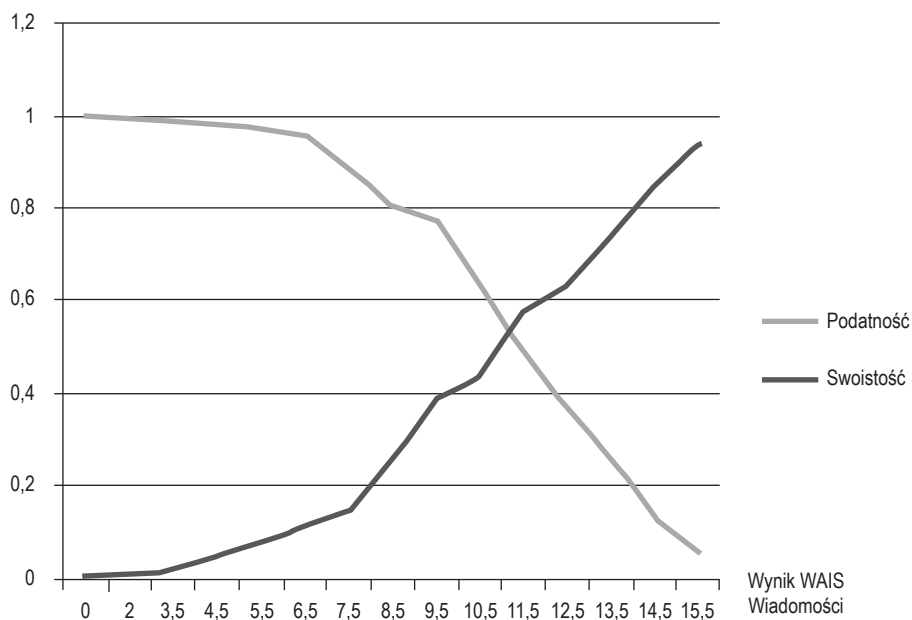
Dodatkowo do analizy regresji logistycznej wyznaczono krzywe ROC, aby pokazać punkty odcięcia dla predyktorów remisji (rys. 2, 3 i 4). Krzywe ROC pokazują, że 2 lub mniej epizodów psychotycznych w dotychczasowym życiu zapowiada możliwość remisji. Wynik podskali WAIS-III Arytmetyka wynoszący 10 lub więcej zapowiada remisję, jak również wynik podskali WAIS-III Wiadomości wynoszący 11 lub więcej.



Rysunek 2. Krzywe ROC dla punktu odcięcia liczby epizodów psychotycznych dla związku z remisją



Rysunek 3. Krzywe ROC dla punktu odjęcia wyniku WAIS Arytmetyka dla związku z remisją



Rysunek 4. Krzywe ROC dla punktu odjęcia wyniku WAIS Wiadomości dla związku z remisją

Przymusowa hospitalizacja

Druga wielomianowa logistyczna analiza regresji została przeprowadzona dla wyników czterech podskal WAIS-III, wyników testu Bentona, wyników testu Aluzji, liczby poprawnie zapamiętanych elementów w przywołaniu natychmiastowym w testach RAVLT jako predyktorów przymusowej hospitalizacji. Następujące współzmiennne zostały ujęte w tej analizie: płeć, wiek, wykształcenie, liczba epizodów psychotycznych, czas trwania choroby oraz odurzenie konopiami, amfetaminą i kokainą. Ponieważ objawy negatywne mogą wskazywać na złe rokowania [44], średni początkowy wynik w zakresie podskali objawów negatywnych w PANNS również dodano jako współzmienną.

Wyniki tej regresji wielomianowej logistycznej (tab. 4) pokazują, że mniejsza liczba poprawnie zapamiętanych elementów w przywołaniu natychmiastowym w testach RAVLT ($p = 0,025$) oraz większa liczba epizodów psychotycznych ($p = 0,024$) jest związana z przymusową hospitalizacją.

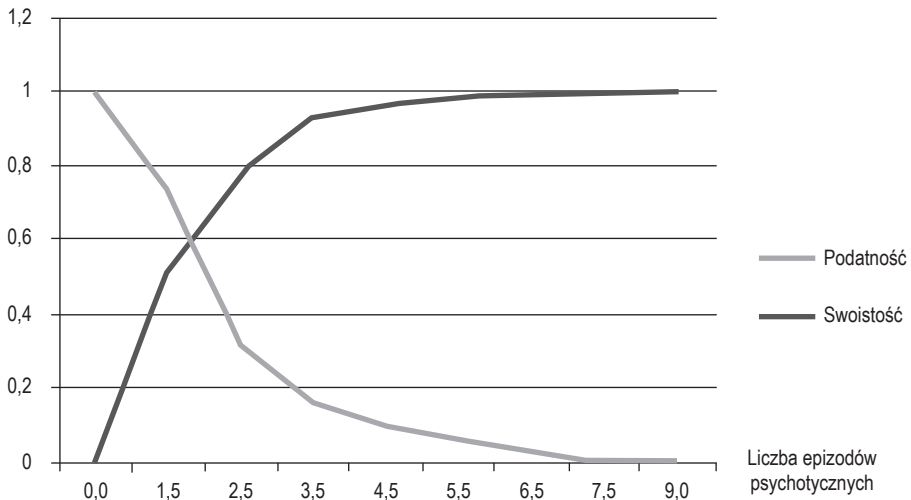
Tabela 4. Wyniki analizy regresji wielomianowej logistycznej z poznawczymi predyktorami przymusowej hospitalizacji

	b (SE)	95% CI dla ilorazu szans		
		Mniejszy	Iloraz szans	Większy
Odcięcie	-0,39 (4,09)			
Wiek	-0,05 (0,07)	0,83	0,95	1,10
Wykształcenie	-0,25 (0,19)	0,53	0,78	1,13
Czas trwania choroby	-0,17 (0,15)	0,63	0,85	1,14
Liczba epizodów psychotycznych	0,85 (0,38)*	1,12	2,33	4,87
Objawy negatywne PANSS	0,05 (0,07)	0,91	1,05	1,21
Wyniki testu Bentona	0,26 (0,18)	0,92	1,30	1,83
Wyniki testu Aluzji	-0,05 (0,11)	0,76	0,96	1,19
Właściwie zapamiętane elementy w przywoływaniu natychmiastowym w teście RAVLT	-0,20 (0,09)*	0,69	0,82	0,97
Wynik WAIS-III Braki w obrazkach	-0,09 (0,13)	0,71	0,92	1,19
Wynik WAIS-III Arytmetyka	0,21 (0,16)	0,91	1,23	1,68
Wynik WAIS-III Symbole cyfr	-0,13 (0,18)	0,62	0,88	1,24
Wynik WAIS-III Wiadomości	0,15 (0,18)	0,81	1,16	1,65
Wpływ substancji odurzających w czasie testów	-3,55 (2,03)	0,00	0,03	1,52
Płeć	-4,56 (2,14)	0,00	0,01	0,70
Substancje odurzające x Płeć	4,18 (2,28)	0,74	65,08	5690,70

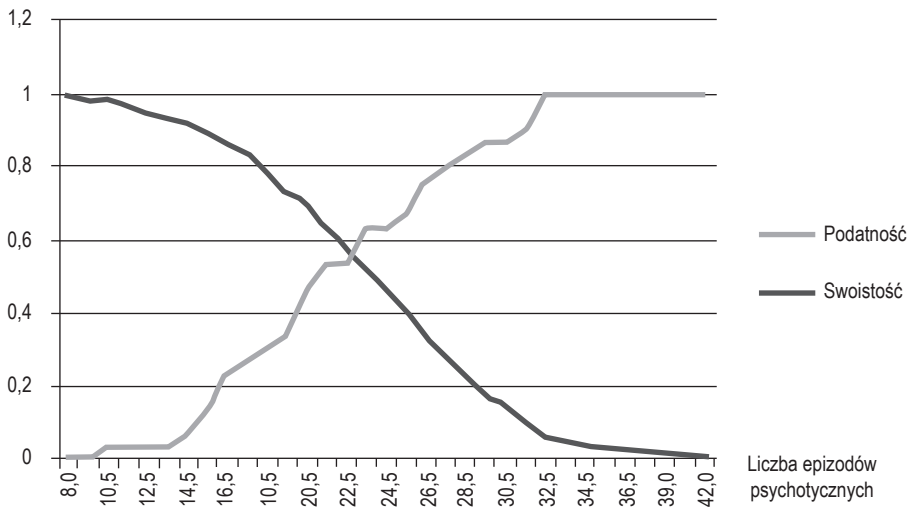
Uwaga, $R^2 = 0,11$ (Cox & Snell); 0,28 (Nagelkerke); Model X2 (14) = 86,90, * $p < 0,05$

SE – błąd standardowy; CI – przedział ufności

Krzywe ROC (rys. 5 i 6) pokazują, że dwa epizody psychotyczne lub więcej, a także 22 lub mniej poprawnie zapamiętanych elementów w przywołaniu natychmiastowym wiążą się z przymusową hospitalizacją.



Rysunek 5. Krzywe ROC dla punktu odcięcia liczby epizodów psychotycznych dla związku z przymusową hospitalizacją



Rysunek 6. Krzywe ROC dla punktu odcięcia liczby właściwie zapamiętanych elementów w przywołaniu natychmiastowym w testach RAVLT dla związku z przymusową hospitalizacją

Dyskusja

Celem niniejszej pracy było zbadanie związku początkowych deficytów poznawczych z dwoma przeciwnymi następstwami schizofrenii: remisją kliniczną i przymusową hospitalizacją, które zostały zmierzone po trzech latach. Do zbadania tej hipotezy wykorzystano różnorodne testy poznawcze.

Wyższy współczynnik werbalnego IQ na początku badania (wyniki podskali WAIS-III Arytmetyka oraz wyniki podskali WAIS-III Wiadomości), ale nie inteligencji wykonawczej, związany był z większą szansą remisji po trzech latach. Sugeruje to, że u pacjentów ze średnią (lub wyższą) inteligencją werbalną w nieaktywnej fazie choroby bardziej prawdopodobne jest osiągnięcie stanu remisji klinicznej w leczeniu schizofrenii. Jones i wsp. już w 1994 roku wykazali, że umiejętności werbalne są osłabione u tych dzieci, u których później rozwija się schizofrenia [45]. Niniejsze badanie wykazało, że inteligencja werbalna, poza tym że wiąże się z rozwojem schizofrenii, jest także związana z następstwami schizofrenii. Ponadto liczba epizodów psychotycznych jest związana ze stanem remisji. Jest to zgodne z badaniami wykazującymi, że nawrót choroby i większe nasilenie schizofrenii związane są z liczbą epizodów psychotycznych [46, 47].

Przymusowa hospitalizacja wiązała się z gorszą pamięcią, w szczególności z kodowaniem i zdolnościami do uczenia się, jak zmierzono za pomocą liczby poprawnie zapamiętanych elementów w przywołaniu natychmiastowym w testach RAVLT. Inni badacze również odkryli, że deficyty funkcjonowania pamięci związane są z następstwami schizofrenii [16], ze średnią do dużej wartością wielkości efektu mieszczącą się w granicach d Cohena od 0,45 do 0,71. Pomimo że są to solidnie uzasadnione stwierdzenia, niektóre badania zajmujące się związkiem między pamięcią werbalną i skutkami choroby nie wykazały lepszej wydajności pamięci u pacjentów z remisją choroby [48, 49]. Lepage i wsp. [16] stwierdzili, że w badaniach tych zastosowano nieco mniej jednoznaczne zadania pamięciowe, które absorbowały również funkcjonowanie wykonawcze. Ponadto Diaz i wsp. [50] oraz Buckley i wsp. [51] nie wykazali związku między zadaniami pamięciowymi RAVLT i stanem remisji. Rozbieżność w wynikach może być spowodowana doborem grupy badanych. Badania te nie wykluczały pacjentów cierpiących na schizofrenię, którzy byli w stanie aktywnej fazy psychozy wpływającej na funkcjonowanie poznawcze.

Zaburzenia pamięci mogą zakłócać leczenie schizofrenii na wiele różnych sposobów. Stwierdzono na przykład, że gorsze funkcjonowanie pamięci jest związane z gorszymi decyzjami terapeutycznymi, takimi jak przestrzeganie przyjmowania leków i podporządkowanie się terapii (tj. zapominanie o przyjmowaniu leków lub uczęszczaniu na wizyty lekarskie) [52, 53]. Gorsza pamięć jest również związana z pogorszeniem wglądu lub nieświadomością choroby [54, 55], co z kolei może pogorszyć efekt leczenia [56].

Ponadto przymusowa hospitalizacja była również związana z liczbą epizodów psychotycznych w ciągu trzech lat. Jest to zgodne z założeniami Chabungbam i wsp. [46], którzy wykazali, że pacjenci z remisją doświadczyli 2,9 epizodu psychotycznego w porównaniu z pacjentami z nawrotem choroby, którzy doświadczyli średnio

4,4 epizodu. W naszym badaniu wykazaliśmy, że dwa epizody lub więcej związane są ze stanem remisji i przymusową hospitalizacją w ciągu trzech lat ze wskaźnikiem podatność (sensitivity) na poziomie odpowiednio 57% i 60% i poziomem swoistości (specificity) na poziomie odpowiednio 40% i 43%.

Wyniki niniejszego badania przynoszą wnioski kliniczne – na podstawie funkcjonowania neuropsychologicznego można prognozować przebieg choroby. Istotną kwestią przedstawioną przez Kahna i Keefe jest to, że w schizofrenii „leczenie deficytów poznawczych powinno być kluczowe dla wszelkich wytycznych, co niestety aktualnie nie ma miejsca” [21]. Nasze wyniki są dowodem tej ważnej roli poznania dla skutków schizofrenii. Przydatne w tym zakresie są w szczególności dwa zadania werbalne WAIS-III oraz zadania RAVLT. Wynik 22 lub mniej zapamiętanych elementów w przywołaniu natychmiastowym w testach RAVLT oraz dwa lub więcej epizody psychotyczne korelowały z późniejszą przymusową hospitalizacją. Użyteczne może być zatem połączenie wiedzy o poziomie werbalnego IQ, pamięci werbalnej RAVLT, a także informacji o poprzednich epizodach psychotycznych jako narzędzia do przewidywania i mierzenia następstw schizofrenii. Jeżeli pacjent jest w grupie wysokiego ryzyka przymusowej hospitalizacji, należy go baczniej obserwować. Aby osiągnąć stan remisji i zapobiec przymusowej hospitalizacji w schizofrenii, pomocna może być remediacja poznawcza mająca na celu poprawę umiejętności werbalnych i pamięci. Remediacja poznawcza wykazuje umiarkowany wpływ na poprawę rezultatów poznawczych w schizofrenii [57].

Niniejsze badanie ma także kilka ograniczeń. Po pierwsze, choć zbadano różne obszary funkcjonowania poznawczego, nie zebrano informacji na temat funkcjonowania na poziomie wykonawczym. Po drugie, informacje na temat przymusowej hospitalizacji zostały zebrane poprzez wywiady z pacjentami, które mogą nie być tak dokładne, jak zbieranie informacji z historii chorób. Po trzecie, wybór pacjentów w nieaktywnej fazie choroby może powodować trudności w przewidywaniu następstw choroby dla całej grupy pacjentów cierpiących na schizofrenię. Wreszcie – ze względu na stosunkowo niskie wskaźniki podatności i swoistości należy zachować ostrożność w stosunku do uogólniania wyników. Przed wprowadzeniem właściwego narzędzia prognozowania następstw choroby do praktyki klinicznej zaleca się dalsze badania.

Podsumowując, niniejsze trzyletnie długofalowe badanie dotyczące schizofrenii wykazało, że wyższe werbalne IQ jest czynnikiem ochronnym, a słaba pamięć i większa liczba epizodów psychotycznych to czynniki ryzyka dla następstw schizofrenii. Sugeruje to, że przyszłe badania nad narzędziami prognozowania następstw schizofrenii powinny zawierać ocenę werbalnego IQ i pamięci.

Piśmiennictwo

1. Barnett Veague H, Levitt P. *Schizophrenia*. First ed. New York, NY: Chelsea House Pub; 2007.
2. Bleuler M. *The schizophrenic disorders: long-term patient and family studies*. London: Yale University Press, 1978.

3. Harding CM, Brooks GW, Ashikaga T, Strauss JS, Breier A. *The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, I: Methodology, study sample, and overall status 32 years later*. Am. J. Psychiatry 1987; 144(6): 718–726.
4. Hopper K, Harrison G, Janca A, Sartorius N. *Recovery from schizophrenia: An international perspective; A report from the WHO Collaborative Project, The International Study of Schizophrenia*. New York: Oxford University Press; 2007.
5. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Fourth ed., text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
6. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S. i wsp. *Definition and description of schizophrenia in the DSM-5*. Schizophr. Res. 2013; 150(1): 3–10.
7. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH. *The nature of relapse in schizophrenia*. BMC Psychiatry 2013; 13: 50.
8. Alvarez-Jimenez M, Priede A, Hetrick SE, Bendall S, Killackey E, Parker AG. i wsp. *Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies*. Schizophr. Res. 2012; 139(1–3): 116–128.
9. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. *Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder*. Am. J. Psychiatry 2004; 161(3): 473–479.
10. Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J. i wsp. *Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study*. Br. J. Psychiatry 2001; 178: 506–517.
11. Bellack AS. *Scientific and consumer models of recovery in schizophrenia: concordance, contrasts, and implications*. Schizophr. Bull. 2006; 32(3): 432–442.
12. Fischer BA, Carpenter WT. *Remission*. W: Mueser KT, Jeste DV. red. *Clinical handbook of schizophrenia*. New York: Guilford Publications; 2008.
13. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. *Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus*. Am. J. Psychiatry 2005; 162(3): 441–449.
14. Haro JM, Novick D, Bertsch J, Karagianis J, Dossenbach M, Jones PB. *Cross-national clinical and functional remission rates: Worldwide Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (W-OHO study)*. Br. J. Psychiatry 2011; 199(3): 194–201.
15. Green MF, Kern RS, Heaton RK. *Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS*. Schizophr. Res. 2004; 72(1): 41–51.
16. Lepage M, Bodnar M, Bowie CR. *Neurocognition: clinical and functional outcomes in schizophrenia*. Can. J. Psychiatry 2014; 59(1): 5–12.
17. O'Connor R. *Cognitive impairment in schizophrenia*. Adv. Psychiatr. Treat. 2000; 6: 161–168.
18. Reichenberg A, Harvey PD. *Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings*. Psychol. Bull. 2007; 133: 833–858.
19. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. *Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"?* Schizophr. Bull. 2000; 26: 119–136.
20. Bora E, Yucel M, Pantelis C. *Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond*. Schizophr. Bull. 2010; 36(1): 36–42.
21. Kahn RS, Keefe RS. *Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus*. JAMA Psychiatry 2013; 70(10): 1107–1112.
22. Bowie CR, Harvey PD. *Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2006; 2(4): 531–536.

23. Mueser KT, McGurk SR. *Schizophrenia*. *Lancet* 2004; 363(9426): 2063–2072.
24. Van Os J, Kapur S. *Schizophrenia*. *Lancet* 2009; 374(9690): 635–645.
25. Chang WC, Ming Hui CL, Yan Wong GH, Wa Chan SK, Ming Lee EH, Hai Chen EY. *Symptomatic remission and cognitive impairment in first-episode schizophrenia: a prospective 3-year follow-up study*. *J. Clin. Psychiatry* 2013; 74(11): 1046–1053.
26. Helldin L, Kane JM, Karilampi U, Norlander T, Archer T. *Remission and cognitive ability in a cohort of patients with schizophrenia*. *J. Psychiatr. Res.* 2006; 40(8): 738–745.
27. Bell MD, Bryson G. *Work rehabilitation in schizophrenia: does cognitive impairment limit improvement?* *Schizophr. Bull.* 2001; 27(2): 269–279.
28. Korver N, Quee PJ, Boos HB, Simons CJ, de Haan L, GROUP investigators. *Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP), a multi-site longitudinal cohort study focused on gene-environment interaction: objectives, sample characteristics, recruitment and assessment methods*. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* 2012; 21(3): 205–221.
29. Andreasen NC, Flaum M, Arndt S. *The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH). An instrument for assessing diagnosis and psychopathology*. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992; 49(8): 615–623.
30. Wing JK, Babor T, Burgha T, Burke J, Cooper JE, Giel R. i wsp. *SCAN, Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry*. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990; 47(6): 589–593.
31. Evensen J, Rossberg JI, Barder H, Hegelstad WT, Joa I, Johannessen JO. i wsp. *Flat affect and social functioning: a 10 year follow-up study of first episode psychosis patients*. *Schizophr. Res.* 2012; 139(1–3): 99–104.
32. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. *The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia*. *Schizophr. Bull.* 1987; 13(2): 261–276.
33. Wechsler D. *WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale. 3rd ed. Administration and scoring manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1997.
34. Christensen BK, Girard TA, Bagby RM. *Wechsler Adult Intelligence Scale—Third Edition short form for index and IQ scores in a psychiatric population*. *Psychol. Assess.* 2007; 19: 236–240.
35. Velthorst E, Levine SZ, Henquet C, de Haan L, van Os J, Myin-Germeys I. i wsp. *To cut a short test even shorter: Reliability and validity of a brief assessment of intellectual ability in schizophrenia – a control-case family study*. *Cogn. Neuropsychiatry* 2013; 18(6): 574–593.
36. Brand N, Jolles J. *Learning and retrieval rate of words presented auditorily and visually*. *J. Gen. Psychol.* 1985; 112(2): 201–210.
37. Snow WG, Tierney MC, Zorzitto ML, Fisher RH, Reid DW. *One year test-retest reliability of selected neuropsychological tests in older adults*. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 1988; 10: 60.
38. Macartney-Filgate MS, Vrieze, ER. *Intercorrelation of clinical tests of verbal memory*. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 1988; 3(2): 121–126.
39. Niolon R. *Introduction to the WAIS II*; http://www.psychpage.com/learning/library/intell/wais_history.html [dostęp: 26.11.2014].
40. Benton AL, Sivan AB, de Hamsher KS, Varney NR, Spreen O. *Benton's Test of Facial Recognition*. New York: Oxford University Press; 1983.
41. Bradley C, Duchaine A, Weidenfeld A. *An evaluation of two commonly used tests of unfamiliar face recognition*. *Neuropsychol.* 2003; 41: 713–720.
42. Corcoran R, Mercer G, Frith CD. *Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating “theory of mind” in people with schizophrenia*. *Schizophr. Res.* 1995; 17(1): 5–13.

43. Roberts DL, Penn DL. *Social cognition and interaction training (SCIT) for outpatients with schizophrenia: A preliminary study*. Psychiatry Res. 2009; 166: 141–147.
44. Herbener ES, Harrow M. *Are negative symptoms associated with functioning deficits in both schizophrenia and nonschizophrenia patients? A 10-year longitudinal analysis*. Schizophr. Bull. 2004; 30(4): 813–825.
45. Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. *Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort*. Lancet 1994; 344: 1398–1402.
46. Chabungbam G, Avasthi A, Sharan P. *Sociodemographic and clinical factors associated with relapse in schizophrenia*. Psychiatry Clin. Neurosci. 2007; 61(6): 587–593.
47. Seok Jeong B, Kwon JS, Yoon Kim S, Lee C, Youn T, Moon CH. i wsp. *Functional imaging evidence of the relationship between recurrent psychotic episodes and neurodegenerative course in schizophrenia*. Psychiatry Res. 2005; 139(3): 219–228.
48. Hofer A, Bodner T, Kaufmann A, Kemmler G, Mattarei U, Pfaffenberger NM. i wsp. *Symptomatic remission and neurocognitive functioning in patients with schizophrenia*. Psychol. Med. 2011; 41(10): 2131–2139.
49. Brissos S, Dias VV, Balanzá-Martinez V, Carita AI, Figueira ML. *Symptomatic remission in schizophrenia patients: relationship with social functioning, quality of life, and neurocognitive performance*. Schizophr. Res. 2011; 129(2–3): 133–136.
50. Díaz I, Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, Mata I, Tabarés-Seisdedos R, Suárez-Pinilla P. i wsp. *Predictors of clinical remission following a first episode of non-affective psychosis: sociodemographics, premorbid and clinical variables*. Psychiatry Res. 2013; 206(2–3): 181–187.
51. Buckley PF, Harvey PD, Bowie CR, Loebel A. *The relationship between symptomatic remission and neuropsychological improvement in schizophrenia patients switched to treatment with ziprasidone*. Schizophr. Res. 2007; 94(1–3): 99–106.
52. Donohoe G, Owens N, O'Donnell C, Burke T, Moore L, Tobin A. i wsp. *Predictors of compliance with neuroleptic medication among inpatients with schizophrenia: a discriminant function analysis*. Eur. Psychiatry 2001; 16(5): 293–298.
53. Prouteau A, Verdoux H, Briand C, Lesage A, Lalonde P, Nicole L. i wsp. *Cognitive predictors of psychosocial functioning outcome in schizophrenia: a follow-up study of subjects participating in a rehabilitation program*. Schizophr. Res. 2005; 77(2–3): 343–353.
54. Mysore A, Parks RW, Lee KH, Bhaker RS, Birkett P, Woodruff PW. *Neurocognitive basis of insight in schizophrenia*. Br. J. Psychiatry 2007; 190: 529–530.
55. Aleman A, Agrawal N, Morgan KD, David AS. *Insight in psychosis and neuropsychological function: meta-analysis*. Br. J. Psychiatry 2006; 189: 204–212.
56. Mintz AR, Dobson KS, Romney DM. *Insight in schizophrenia: a meta-analysis*. Schizophr. Res. 2007; 61(1): 75–88.
57. Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. *A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes*. Am. J. Psychiatry 2011; 168(5): 472–485.

Adres: Wiepke Cahn
UMC Utrecht Afd. Volw. Psychiatrie
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht

Badaczami GROUP są: **Richard Bruggeman**, MD, PhD, Department of Psychiatry, University Medical Center Groningen, University of Groningen; **Wiepke Cahn**, MD, PhD, Department

of Psychiatry, **Rudolf Magnus** Institute of Neuroscience, University Medical Center Utrecht; **Lieuwe de Haan**, MD, PhD, Department of Psychiatry, Academic Medical Center, University of Amsterdam; **René S. Kahn**, MD, PhD, Department of Psychiatry, Rudolf Magnus Institute of Neuroscience, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands; **Carin Meijer**, PhD, Department of Psychiatry, Academic Medical Center, University of Amsterdam; **Inez Myin-Germeys**, PhD, South Limburg Mental Health Research and Teaching Network, EURON, Maastricht University Medical Center; **Jim van Os**, MD, PhD, South Limburg Mental Health Research and Teaching Network, EURON, Maastricht University Medical Center, Maastricht, the Netherlands, and King's College London, King's Health Partners, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, London, England; **Durk Wiersma**, PhD, Department of Psychiatry, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands.

Finansowanie

Infrastruktura dla badania GROUP jest finansowana w ramach programu Geestkracht prowadzonego przez Dutch Health Research Council (ZON-MW, numer grantu 10-000-1001) i łączonych środków pochodzących od uczestniczących firm farmaceutycznych (Lundbeck, AstraZeneca, Eli Lilly, Janssen Cilag), a także uniwersytetów oraz organizacji na rzecz zdrowia psychicznego (Amsterdam: Akademickie Centrum Psychiatryczne Akademickiego Centrum Medycznego oraz instytucje zdrowia psychicznego: GGZ Ingeest, Arkin, Dijk en Duin, GGZ Rivierduinen, Erasmus Medical Centre, GGZ Noord Holland Noord; Maastricht: Centrum Medyczne Uniwersytetu w Maastricht oraz instytucje zdrowia psychicznego: GGZ Eindhoven en de Kempen, GGZ Breburg, GGZ Oost-Brabant, Vincent van Gogh voor Geestelijke Gezondheid, Mondriaan Zorggroep, Prins Clauscentrum Sittard, RIAGG Roermond, Universitair Centrum Sint-Jozef Kortenberg, CAPRI University of Antwerp, PC Ziekeren Sint-Truiden, PZ Sancta Maria Sint-Truiden, GGZ Overpelt, OPZ Rekem; Groningen: Centrum Medyczne Uniwersytetu w Groningen oraz instytucje zdrowia psychicznego: Lentis, GGZ Friesland, GGZ Drenthe, Dimence, Mediant, GGNetWarnsveld, Yulius Dordrecht and Parnassia Psycho-medical Center (The Hague); Utrecht: Centrum Medyczne Uniwersytetu w Utrechtzie oraz instytucje zdrowia psychicznego: Altrecht, GGZ Centraal, Riagg Amersfoort i Delta.)

Podziękowania

Jesteśmy wdzięczni pacjentom i ich rodzinom, zdrowym uczestnikom badania, a także wszystkim badaczom, dzięki którym możliwe było przeprowadzenie projektu GROUP, za poświęcony czas i wysiłek.

Otrzymano: 10.09.2014

Zrecenzowano: 28.09.2014

Otrzymano po poprawie: 2.10.2014

Przyjęto do druku: 14.10.2014

Przetłumaczyła: mgr Katarzyna Cyranka