

Wpływ leczenia olanzapiną na funkcje poznawcze u chorych na schizofrenię*

Effect of olanzapine treatment on cognitive functions in patients with schizophrenia

Piotr Radziwiłłowicz¹, Wioletta Radziwiłłowicz², Joanna Lis³

¹ Z Katedry i I Kliniki Chorób Psychiczych AM w Gdańsku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. S. Smoczyński

² Z Instytutu Psychologii Uniwersytetu Gdańskiego

Dyrektor: dr hab. prof. UG M. Plopa

³ Eli Lilly Polska Sp. z o.o. Warszawa

Summary: Aim: The aim of this study was to assess whether olanzapine treatment results in an improvement of cognitive functions that became impaired by the schizophrenic process. **Method:** The correlation of the intensity of schizophrenic symptoms and duration of the disease with the level of cognitive functions were also examined. The schizophrenic patients were examined in three steps: before beginning of olanzapine treatment, after 6 weeks of treatment, and after approximately 12 months since the beginning of the olanzapine treatment. 36 patients were examined (9 female, 27 male) aged 20–53 ($X = 25.4$). The following tests were applied: Positive and Negative Syndromes Scale – PANSS, Squire’s Memory Questionnaire, sub-scales: Digit span and Similarities of the Wechsler’s Intelligence Scale, Long-term memory sub-test of the Choynowski’s Memory Scale, Diagnosis of Brain Damages, Clock Completion Test, Decroly’s Box. **Results:** The olanzapine treatment of schizophrenia was characterised by significant antipsychotic efficacy including both positive and negative symptoms. The positive symptoms were associated with the attention range, the planning process context and the immediate memory with the tendency towards loosing remembrance in the process of non-verbal learning. The negative symptoms were associated with concrete conceptual thinking. Improvement of cognitive functions was noted for almost all of the examined functions. The effect of olanzapine therapy in schizophrenic patients may be regarded as personality integrating.

Słowa kluczowe: funkcje poznawcze, schizofrenia, olanzapina

Key words: cognitive function, schizophrenia, olanzapine

Schizofrenia, jedna z najpoważniejszych chorób psychicznych, charakteryzuje się występowaniem objawów osiowych, wg E. Bleulera, objawów pozytywnych (dawniej: wytwórczych) oraz negatywnych (dawniej: deficytowych lub ubytkowych),

* Publikacja artykułu sponsorowana przez firmę Eli Lilly Polska Sp. z o.o. Artykuł nie recenzo-

wśród których zaburzenia funkcji poznawczych nie mają jeszcze ustalonego miejsca. W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania funkcjami poznawczymi u chorych psychicznie, w tym chorych na zaburzenia schizofreniczne. Wynika to ze wzrostu wymagań społecznych w stosunku do jednostki, wzrostu tempa życia i zainteresowania możliwościami życiowymi i ekonomicznymi każdego człowieka. Schizofrenia, a właściwie jej różne odmiany (jest to raczej grupa chorób) są przyczyną 10% samobójstw oraz 20% skrócenia oczekiwanego czasu przeżycia [1]. Nie jest możliwe oszacowanie strat materialnych, społecznych, rodzinnych, jakie niesie ze sobą ta grupa chorób. Wśród czynników warunkujących przebieg schizofrenii, poza obrazem klinicznym, zaburzeniami w komunikacji, wymienia się przede wszystkim tzw. funkcje poznawcze. Od poziomu funkcji poznawczych i nasilenia zaburzeń komunikacji zależy m.in. rokowanie w schizofrenii, zwłaszcza w płaszczyźnie funkcjonowania społecznego.

Przez funkcje poznawcze rozumiemy wyższe procesy umysłowe, które w swej istocie są procesami przetwarzania informacji. Psychiatria i tradycyjna psychologia ogólna traktowała spostrzeganie, pamięć, myślenie itd. jako różne jakościowo zjawiska psychiczne lub procesy psychiczne, natomiast w podejściu poznawczym są one ujmowane jako różne fazy przetwarzania informacji [2, 3].

Zdolności intelektualne to możliwości warunkujące efektywność wykonywania zadań poznawczych. Powstają one w efekcie angażowania inteligencji w rzeczywiste zadania, wobec czego poziom każdej z nich zależy od tego, jak często i jak silnie był w danym zakresie angażowany potencjał inteligencji płynnej, i od wielkości tego potencjału [3]. Zdolności specjalne, tzw. dyspozycje lokalne, to układy wyspecjalizowane w odbiorze i przetwarzaniu określonego rodzaju bodźców [4]. Podejście kliniczno-eksperymentalne dostarcza informacji o sposobie wykonywania zadań, o strukturze i przebiegu procesów umysłowych, pozwala dzięki temu na uzyskanie wiarygodnych wniosków diagnostycznych [5]. Zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii znane są od czasów Kraepelina [6, 7], który pierwszy opisał tzw. otępienie wczesne (dementia praecox). Również neurorozwojowa koncepcja schizofrenii wskazuje na możliwość specyficznych i trwałych deficytów „organicznych” w ośrodkowym układzie nerwowym, manifestujących się trudnościami adaptacyjnymi, nadpobudliwością i niższym przystosowaniem społecznym dzieci i młodzieży, u której w przyszłości może wystąpić psychoza schizofreniczna.

Przed wprowadzeniem do leczenia neuroleptyków nowej generacji rokowanie w schizofrenii było niepewne i uważano, że nie można wpłynąć na wszystkie jej objawy, zwłaszcza autyzm, spadek zainteresowań i wycofanie się społeczne. Niekiedy mówiono o „podłożu schizofrenicznym” nie reagującym na leczenie. Leczenie schizofrenii klasycznymi neuroleptykami, aczkolwiek przyczyniało się do zmniejszenia się objawów pozytywnych, prowadziło często do spowolnienia, sztywności ruchów i objawów depresyjnych. Te ostatnie często były mylone z autyzmem lub objawami katatonicznymi. Nikły był wpływ klasycznych neuroleptyków na objawy negatywne, a w ostrej fazie leczenia negatywny wpływ na funkcje poznawcze wynikał głównie z upośledzenia pamięci operacyjnej i spowolnienia [8]. Niekorzystny wpływ na funkcje pamięciowe mogły też mieć leki antyparkinsonowskie wykazujące działanie antycholinergiczne.

Uważa się, że klasyczne neuroleptyki nie wykazywały korygującego wpływu na

większość funkcji poznawczych poprzez silne działanie na receptory H_1 i efekt antycholinergiczny [9]. Za utrzymujące się objawy choroby brano były często objawy polekowe, które w znacznej mierze upośledzały funkcje poznawcze. Czy zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii wynikają wtórnie ze spowolnienia, autyzmu i niepokoju, czy też mają wspólną etiopatogenezę? W schizofrenii stwierdza się m.in. zaburzenia funkcji systemu dopaminowego łączącego śródmózgowie z korą przedczołową, co może mieć związek z tzw. „hipofrontalnością schizofrenii” [10]. Według koncepcji Carpentera i wsp. [11] za objawy pozytywne odpowiedzialne są zaburzenia przekazywania w obwodzie korowo-prążkowiowo-wzgorzowym i przednim zakręcie obręczy (część obwodu limbicznego). Objawy negatywne wiążą się prawdopodobnie z dysfunkcją kory przedczołowej grzbietowo-bocznej. Według koncepcji Weinbergera i wsp. [12, 13] objawy pozytywne wiążą się z mezolimbiczną hiperfunkcją układu dopaminowego, negatywne zaś m.in. z jego mezokorową hipofunkcją. Hiperfunkcja układu dopaminergicznego związana prawdopodobnie z objawami pozytywnymi (urojenia, omamy) zaburza koncentrację uwagi, pamięć świeżą i zdolność planowania. Czy leczenie schizofrenii atypowymi neuroleptykami wpływa również na funkcje poznawcze? Wiele badań wskazuje, że tak, i to poprzez kilka mechanizmów. Najistotniejszy wydaje się bezpośredni wpływ leku na zaburzone funkcje poznawcze, chociaż dużą rolę odgrywa też jego wpływ hamujący na objawy pozytywne, zakłócające procesy myślowe i koncentrację uwagi, oraz redukujący objawy depresyjne [14, 15, 16]. Klasyczne neuroleptyki blokujące receptory D_2 głównie w układzie limbicznym znoszą objawy wytwórcze, lecz blokują też receptory D_2 w układzie nigrostriatalnym, dając efekt plegizacyjny zakłócający funkcjonowanie społeczne [17]. Neuroleptyki atypowe, takie jak klozapina i olanzapina (blokery D_2 oraz $5-HT_{2A}$), odblokowują neurony dopaminowe w układzie nigrostriatalnym, blokują objawy pozapiramidowe (jądra podstawy), zmniejszają objawy negatywne (blokowanie rec. $5-HT_{2A}$ w korze czołowej) i wykazują powinowactwo do receptorów dopaminowych D_1 oraz D_4 w korze mózgowej, co prawdopodobnie wpływa leczniczo na objawy pozytywne [18, 19]. Interesujący jest receptor D_4 mogący występować w bardzo wielu odmianach zależnych od sekwencji aminokwasów [20]. Olanzapina działa silniej od klozapiny na różne postacie tego receptora odpowiedzialnego w dużej mierze za objawy pozytywne, co wskazuje na szersze zastosowanie olanzapiny w ostrej fazie choroby i lekooporności.

Hipotetyczny wpływ olanzapiny na funkcje poznawcze wynika z jej powinowactwa do receptorów $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$, $5-HT_3$, D_2 , oraz receptorów muskarynowych M_1 i M_5 , w układzie limbicznym. Wydaje się, że są dwa mechanizmy wpływu olanzapiny na funkcje poznawcze. Pierwszy – to wtórny do przedstawionych wyżej mechanizmów receptorowych hamujący efekt receptorów D_2 i D_4 w układzie mezolimbicznym. Drugi, bardzo interesujący klinicznie – to wpływ na acetylocholinę, której rola w przetwarzaniu engramów pamięciowych jest znana od dawna [18, 21]. Inne neurotransmitery, takie jak GABA (kwas gamma-aminomasłowy) oraz układ glutamatergiczny i jego przekaźnik N-metyl-D-asparginian (NMDA) mogą być również potencjalnie odpowiedzialne za dysfunkcje poznawcze w schizofrenii [22, 1, 18, 21].

Cel badań

Głównym celem naszych badań była weryfikacja hipotezy, czy leczenie olanzapiną prowadzi do poprawy funkcji poznawczych, zaburzonych z powodu procesu schizofrenicznego. Poszukiwano również współzależności między nasileniem objawów psychopatologicznych schizofrenii i czasem trwania choroby a poziomem badanych funkcji poznawczych.

Osoby badane

Badania przeprowadzono w trzech etapach. Pierwszy etap stanowiła diagnoza kliniczna przed przystąpieniem do leczenia. Do badań kwalifikowano chorych z rozpoznaniem schizofrenii wg DSM-IV, niezależnie od typu choroby, czasu jej trwania i sposobu dotychczasowego leczenia. Badani chorzy nie przyjmowali leków psychotropowych co najmniej przez 14 dni przed włączeniem do badań. Drugie badanie odbywało się średnio po upływie 6 tygodni ($SD=0,11$ tyg.), trzecie – po upływie około 12 miesięcy od podjęcia leczenia ($SD=1,36$ mies.). Ogółem zbadano 36 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii (9 kobiet, 27 mężczyzn). Wiek chorych znajdował się w granicach od 20 do 53 r.ż. ($X\pm SD=25,4\pm 7,7$). Czas trwania choroby w momencie przystępowania do badania wynosił od 2 miesięcy do 10 lat ($X\pm SD=42,11\pm 36,8$ mies.). Liczba lat nauki szkolnej wahała się od 8 do 18 lat ($X\pm SD=12,5\pm 2,7$). By uniknąć tzw. efektu wprawy, metody nie mające wersji równoległej (Podtest Podobieństw, Skrzynka Decroly'ego) stosowano u danego pacjenta tylko w jednym badaniu. Liczbę badanych osób podano w każdej z tabel prezentujących wyniki. Pacjenci po pierwszym badaniu otrzymywali od 10 do 40 mg olanzapiny ($X\pm SD=18,6\pm 5,4$), po drugim – od 5 do 40 mg ($X\pm SD=19,3\pm 7,7$), po trzecim – od 5 do 40 mg ($X\pm SD=15,1\pm 9,1$). Dawka olanzapiny zalecona w trzecim badaniu istotnie zmniejszyła się w stosunku do drugiego (t -Studenta = 3,17; $p<0,003$) i pierwszego (t -Studenta = 2,16; $p<0,04$) badania.

W badaniu uczestniczyło 36 osób, w tym cztery osoby nie ukończyły badania; trzy z powodu zerwania współpracy (dwie osoby zmieniły miejsce zamieszkania, jedna zrezygnowała z leczenia farmakologicznego w ogóle). Dwie osoby nie przystąpiły do badania drugiego z powodu przyjmowania na własną rękę innych leków psychotropowych i braku współpracy. W żadnym przypadku przyczyną przerwania badań nie były objawy uboczne związane ze stosowaniem olanzapiny. Wszyscy chorzy wyrazili na badanie zgodę i byli zdolni do jej świadomego wyrażenia. Do badań kwalifikowani byli chorzy w ostrej fazie choroby, przy czym brano pod uwagę zaostrzenie się objawów zarówno pozytywnych, jak i negatywnych. Dziesięciu badanych było hospitalizowanych, pozostali chorzy byli leczeni ambulatoryjnie. Fakt hospitalizacji nie był związany z nasileniem objawów choroby, wynikał z uzyskania wcześniejszego skierowania od psychiatry z rejonu. Z badań wyłączeni zostali chorzy nie współpracujący (którzy np. potajemnie wypluwali leki), osoby upośledzone umysłowo, nadużywające narkotyków i alkoholu oraz wykazujący znaczne cechy dysfunkcji organicznej oun potwierdzonej w TK, MRI, badaniu neurologicznym i psychiatrycznym (otępienie, charakteropatia, padaczka).

Metody badawcze

W pracy zastosowano następujące skale i testy:

1. Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych PANSS [23] – jest to 30-punktowa skala służąca do oceny objawów pozytywnych, negatywnych oraz ogólnej psychopatologii u chorych na schizofrenię.

2. Podskala Powtarzania Cyfr Skali Inteligencji Wechslera WAIS-R – używana w celu zbadania procesu uwagi i pamięci słuchowej bezpośredniej materiału nieorganizowanego znaczeniowo [24].

3. Podtest Pamięci Trwałej ze Skali Pamięci Choynowskiego – badający pamięć trwałą słuchową materiału zorganizowanego znaczeniowo, zdolność logicznego zapamiętywania [25]. Osoba badana po 3 minutach odtwarza z pamięci elementy wcześniej zasłyszanego opowiadania, odpowiadając na pytania. Próba ta jest jednym z podtestów Skali Pamięci M. Choynowskiego opartej na konstrukcji Skali Pamięci Wechslera.

4. Podskala Podobieństw WAIS-R [24] – określająca zdolności uogólniania, rozumowania konkretnego i abstrakcyjnego, zdolność myślenia asocjacyjnego, pamięć długotrwałą oraz rozumowanie przez analogię.

5. Test Diagnozowania Uszkodzeń Mózgu DUM [26] – oceniający proces pamięci i uczenia się materiału niewerbalnego. W ocenie ilościowej obliczono poprawnie odtworzone figury w każdej próbie oraz wynik łączny wszystkich prób, który pozwala na ocenę efektywności uczenia się. Ustalono wskaźnik niestałości WN będący miarą względnej częstości zapomnień. We wskaźniku tym przeciwstawiana jest liczbie zapomnień całkowita liczba odtworzeń poprawnych. Wyraża się on stosunkiem sumy zapomnień w próbach od 2 do 5 (odtworzona figura w próbie „i”, ale nie w próbie „i +1”) do sumy prawidłowych odtworzeń w próbach od 1 do 4. Wskaźniki przebiegu procesu uczenia się oszacowano według efektu pierwszeństwa (określonego średnią odtworzeń pierwszych czterech wzorów) lub efektu świeżości (określonego średnią odtworzeń ostatnich czterech wzorów). W ocenie struktury zaburzeń brano pod uwagę błędy popełniane w próbach odtwarzania wzorów: 1) persewercje – dokładne powtórzenie lub powtórzenie pewnej odmiany raz ułożonej figury, 2) rotacje – obrócenie figury o 90 stopni na płaszczyźnie dwuwymiarowej, 3) odwrócenia – obrót figury o 180 stopni lub jej obrót w przestrzeni trójwymiarowej, 4) zmyślenia figur, czyli tzw. konfabulacje.

6. Test Wypełniania Zegara [27] – określający zdolność jednoczesnych syntez wzrokowo-przestrzennych, czyli orientacji w układzie współrzędnych przestrzeni.

7. Eksperymentalna próba wieloetapowego ciągu operacji spostrzeżeniowo-ruchowych przeprowadzona w celu zbadania zdolności konstruowania i realizowania planu i myślenia operacyjnego. Narzędzie stanowiła Skrzynka Decroly'ego [28]. Badany otwierał skrzynkę wykonując dziewięć czynności: odkręcał śrubę, odkręcał nakrętkę, wyciągał przetyczkę, wyciągał pręt wewnętrzny, opuszczał zapadkę, zdejmował kółko, wyciągał pręt zewnętrzny, zdejmował skoble, podnosił wieko. Czynności te składały się na pierwszy etap konstruowania i realizowania planu. Następnie badany zamykał skrzynkę, co wymagało wykonania czynności przeciwnych i w odwrotnej kolejności. Ciąg operacji regulowany był za pomocą reguł algorytmicznych. Oceniano czas, w

jakim osoba badana zrealizowała obydwie etapy planowania i sposób ich realizacji – wycofywanie się w trakcie operacji przy składaniu i rozkładaniu skrzynki, stosowanie metody prób i błędów, pomijanie reguł logicznych zależności, oczekiwanie wsparcia, stwierdzanie niekompetencji.

Do analizy, czy badany parametr zmieniał się w trakcie trzech kolejnych badań zastosowano metodę ANOVA – układ z powtarzalnymi pomiarami, $p < 0,000001$. Do porównań pomiędzy poszczególnymi badaniami zastosowano test t-Studenta dla pomiarów sparowanych. Dla każdego z parametrów sprawdzono hipotezę o normalności rozkładu. W przypadku parametrów, których rozkładu nie można było uznać za normalny, oprócz porównania za pomocą sparowanego testu t-Studenta, zastosowano właściwszy w tej sytuacji test kolejności par Wilcoxon. W przypadku zmiennych logicznych (dyskretnych) porównano częstość występowania zjawiska dla kolejnych badań za pomocą tablicy kontyngencji.

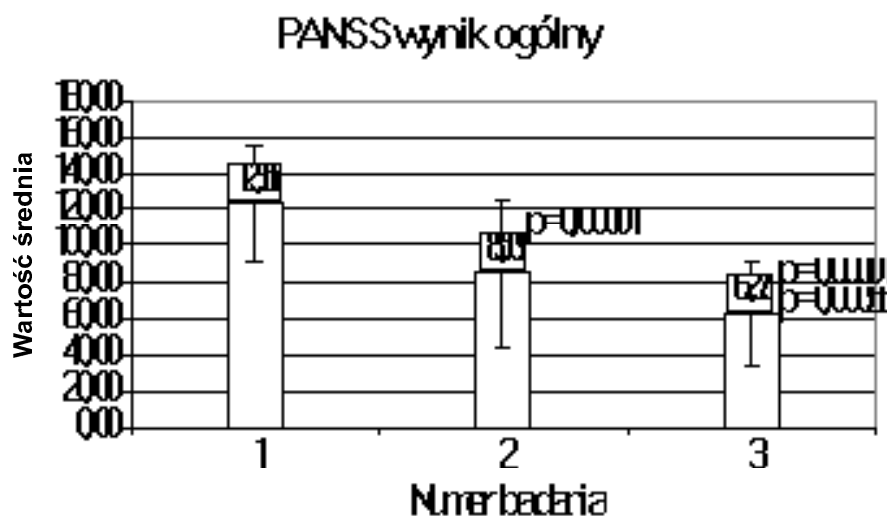
Wyniki

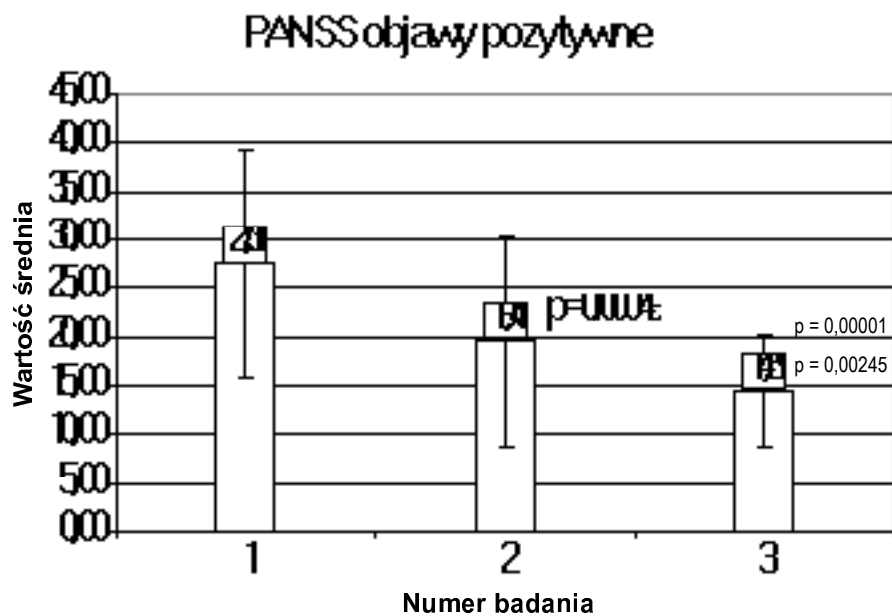
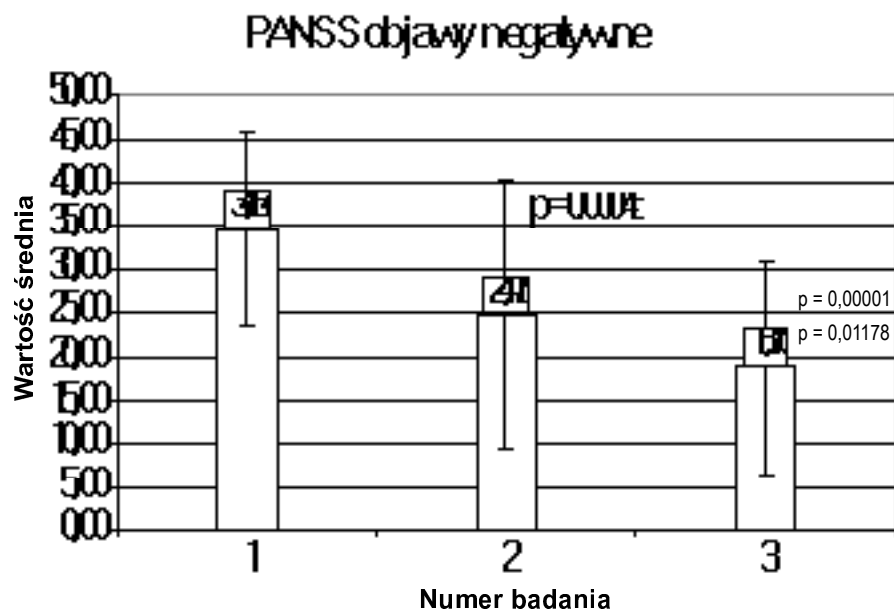
W każdym z etapów badania pacjenci byli oceniani psychiatrycznie i określono ich stan psychiczny. Średnie nasilenie objawów psychopatologicznych schizofrenii oszacowano za pomocą skali PANSS (rys. 1).

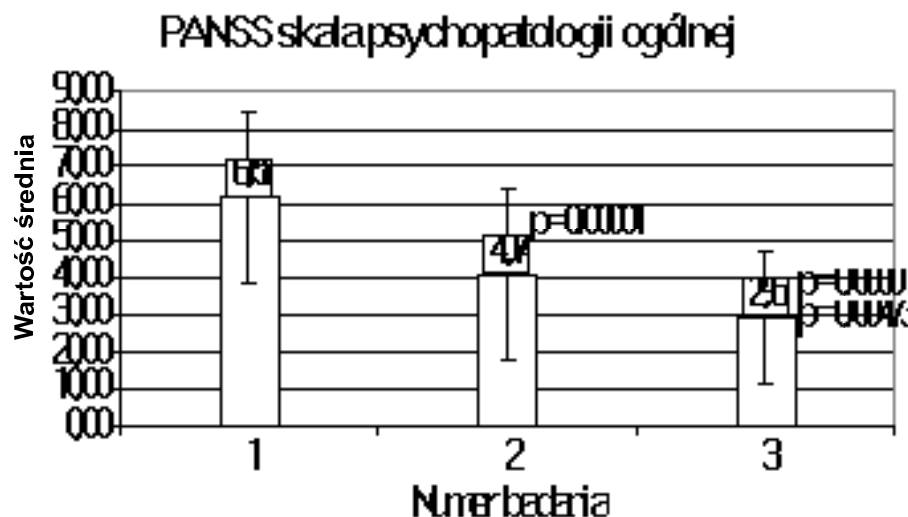
Dla wszystkich badanych parametrów PANSS stwierdzono statystycznie istotne obniżenie wartości parametru w stosunku do wartości początkowej (rys. 1). Stwierdzone poprawy są bardzo duże, rzędu 40–50% wartości początkowej. Obniżenie wartości parametrów pomiędzy badaniem drugim i trzecim jest również statystycznie istotne. Wynik ten oznacza wysoką skuteczność kliniczną olanzapiny zarówno w stosunku do objawów pozytywnych, jak i negatywnych.

Równoległe do diagnozy obrazu psychopatologicznego schizofrenii dokonano

Rys. 1. Wartości średnie w skali PANSS w 3 badaniach







obiektywnej oceny funkcjonowania poznawczego. Za pomocą Podskali Powtarzania Cyfr ze Skali Inteligencji WAIS-R oszacowano zakres uwagi i pamięci bezpośredniej u chorych na schizofrenię (tab. 1).

W trakcie leczenia znacząco zwiększył się (do ponad 40% w stosunku do war-

Tabela 1
Wynik ogólny w Podskali Powtarzania Cyfr z uwzględnieniem różnic między kolejnymi badaniami

	Badanie	Średnia	SD	N	Porównywane badania	Różnica między badaniami	
						p	%
Powtarzanie cyfr – wynik ogólny	1	11,861	2,789	34	1-2	0,00000	20,70
	2	14,235	3,046	30	1-3	0,00000	43,14
	3	16,700	3,564	30	2-3	0,00000	17,06

tości początkowej i 20% w stosunku do drugiego badania) zakres uwagi i pamięci bezpośredniej. We wszystkich kolejnych badaniach nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między liczbą powtórzonych cyfr wprost i wspak. Średnio w trzech badaniach pacjenci powtórzyli średnio 7,25 cyfr wprost (SD=1,71) i 6,99 cyfr wspak (SD=1,73).

Oszacowano również zakres pamięci długotrwałej za pomocą Podtestu Pamięci Trwałej ze Skali Pamięci Choynowskiego (tab. 2).

Stwierdzono istotny wzrost zapamiętanych elementów opowiadania, zarówno

Tabela 2

Liczba prawidłowo odtworzonych i zmyślonych elementów opowiadania z uwzględnieniem różnic między kolejnymi badaniami

	Badanie	Średnia	SD	N	Porównywane badania	Różnica między badaniami	
						p	%
Liczba odtworzonych elementów opowiadania	1	8,083	3,729	36	1-2	0,00001	21,71
	2	10,059	3,648	34	1-3	0,00000	42,34
	3	11,767	3,757	30	2-3	0,00014	16,89
Liczba błędów konfabulacji	1	2,222	1,899	36	1-2	0,00003	-51,95
	2	1,088	1,334	34	1-3	0,00005	-65,28
	3	0,833	1,117	30	2-3	0,27888	-26,47

w stosunku do badania pierwszego, jak i drugiego. Liczba zmyślonych elementów opowiadania istotnie obniżyła się od badania 1 do 2 i od badania 1 do 3. Świadczyłyby to o stałym wzroście zakresu pamięci długotrwałej w trakcie leczenia i o stabilizacji liczby błędów konfabulacji już przy drugim badaniu.

Poziom myślenia pojęciowego abstrakcyjnego (wyznaczonego liczbą abstrakcyjnych klas utworzonych od cechy ogólnej) i konkretnego (wyznaczonego liczbą utworzonych konkretnych, funkcjonalnych klas) oszacowano za pomocą Podskali Podobieństw ze Skali Inteligencji Wechslera WAIS-R. Wyniki przedstawiono poniżej (tab. 3).

Tabela 3

Średnia liczba klas abstrakcyjnych i konkretnych w Podskali Podobieństw z uwzględnieniem przewagi klas (w nawiasach odchylenie standardowe)

	Liczba klas abstrakcyjnych	Liczba klas konkretnych	t	p
1 badanie	8,74 (3,33)	2,24 (1,94)	6,18	0,00001
2 badanie	9,56 (3,33)	2,18 (1,73)	9,28	0,00001
3 badanie	10,43 (3,20)	2,07 (1,95)	9,36	0,00001

Jak wynika z tabeli 3, u badanych pacjentów myślenie pojęciowe abstrakcyjne zachowane było na wysokim poziomie (podtest zawiera 14 klas) i przeważało nad myśleniem pojęciowym konkretnym. Między pierwszym a trzecim badaniem wzrosła liczba utworzonych klas abstrakcyjnych ($t=-5,16$; $p<0,00007$). Liczba klas konkretnych była w ciągu wszystkich badań na tym samym poziomie. Wynik ogólny Podskali Podobieństw w pierwszym badaniu wynosił średnio 19,67 punktu ($SD=5,65$), w drugim – 21,88 ($SD=4,71$), w trzecim – 22,93 ($SD=4,88$). Wynik ogólny Podskali Podobieństw zwiększył się między 1 a 2 badaniem o 12,83% ($t=-3,84$; $p<0,001$), między 1 a 3 – o 17,02% ($t=-5,54$; $p<0,00004$). Między 2 a 3 badaniem nie zaobserwowano znaczących różnic.

Analizie poddano wyniki testu uczenia się niewerbalnego (DUM). W przypadku

parametrów, których rozkładu nie można było uznać za normalny, oprócz porównania za pomocą sparowanego testu t-Studenta, zastosowano właściwszy w tej sytuacji test kolejności par Wilcoxon.

Wynik ogólny Testu Diagnozowania Uszkodzeń Mózgu będący miarą efektywności

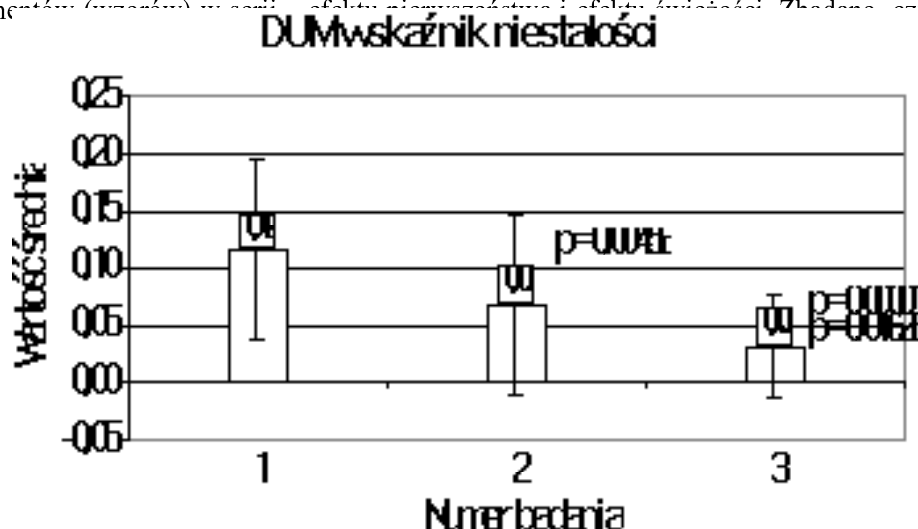
Tabela 4

Wynik ogólny testu DUM z uwzględnieniem różnic między kolejnymi badaniami

	Badanie	Obrębno	Od. std.	N	Porównywane badanie	Różnica między badaniami	
						p	%
DUM-wynik ogólny	1	27,750	7,420	30	1-2	0,00000	15,08
	2	33,088	5,184	34	1-3	0,00000	26,78
	3	34,193	5,012	30	2-3	0,00001	8,18

uczenia się wykazuje statystycznie istotny wzrost w trakcie leczenia – średnia zmiana w efektywności uczenia się pomiędzy 1 i 3 badaniem wynosi 26,8%. Najbardziej znacząco zmniejsza się tendencja do zapominania (rys.2) określona wskaźnikiem niestałości (różnica między 1 a 3 badaniem wynosi ponad 70%). Być może ma to związek ze zwiększaniem się w trakcie leczenia efektu pierwszeństwa świadczącego o zaangażowaniu w proces uczenia się pamięci długotrwałej.

Wskaźniki procesu uczenia się określono na podstawie efektów kolejności elementów (surowy) w oparciu o efektu pierwszeństwa i efektu świeżości. Zbadano, czy



Ryc. 2 Wskaźnik niestałości w poszczególnych badaniach

i jak zmieniała się przewaga efektu pierwszeństwa nad efektem świeżości, wyrażona różnicą wartości tych testów. W tabeli 5 przedstawiono tak utworzony parametr w trakcie kolejnych badań.

Podczas pierwszego badania nieznacznie przeważał efekt świeżości. W kolejnych badaniach wyraźniej wzrosła wartość efektu pierwszeństwa. Zmiana przewagi efektu

Tabela 5

Efekt pierwszeństwa, efekt świeżości i ich względna dominacja z ukazaniem różnic między kolejnymi badaniami

	Badanie	Średnia	SD	N	Porównywane badania	Różnica między badaniami	
						p	%
Efekt pierwszeństwa	1	3,049	0,880	34	1-2	0,00000	28,71
	2	3,890	0,700	30	1-3	0,00000	39,94
	3	4,180	0,640	30	2-3	0,00040	7,28
Efekt świeżości	1	3,200	0,918	34	1-2	0,00280	9,98
	2	3,570	0,858	30	1-3	0,00000	20,00
	3	3,950	0,941	30	2-3	0,00059	8,72
Względna przewaga efektów w kolejności	1	-0,221	0,959	34	1-2	0,00256	-246,67
	2	0,324	1,001	30	1-3	0,00741	-172,97
	3	0,225	1,018	30	2-3	0,70718	-12,90

pierwszeństwa nad efektem świeżości jest statystycznie istotna pomiędzy badaniem 1 i 2 oraz 1 i 3. Przed podjęciem leczenia dominacja efektu świeżości świadczącego o zaangażowaniu pamięci bezpośredniej przemawiałaby za deficytami kodowania informacji w schizofrenii. Prawdopodobnie odmiennie czynniki ograniczają funkcjonowanie obu tych rodzajów pamięci i odmiennie przebiega w nich proces zapominania.

W celu oceny struktury zaburzeń procesu uczenia się analizie poddano liczbę błędów popełnianych w próbie odtwarzania wzorów (rotacje, odwrócenia, konfabulacje, perseweraacje). Wyniki zamieszczono w tabeli 6.

W trakcie leczenia znacząco maleje ogólna liczba popełnianych błędów w stosunku do pierwszego badania (spadek o 38,4% do drugiego badania i o 50,6% do trzeciego badania). Między 1 a 3 badaniem zauważono zmniejszanie się liczby błędów odwrócenia i konfabulacji oraz ogólnej liczby błędów. W próbie odtwarzania nie stwierdzono różnic w liczbie błędów perseweraacji i rotacji w trakcie całego procesu farmakoterapii. Generalnie – liczba błędów popełnianych w procesie uczenia się niewerbalnego stabilizuje się już w czasie drugiego badania.

W Teście Wypełniania Zegara wszyscy pacjenci uzyskali maksymalny wynik w każdym z przeprowadzonych badań. Świadczy to o zachowaniu na najwyższym poziomie zdolności jednoczesnych syntez wzrokowo-przestrzennych w schizofrenii. Wobec braku zmienności analiza statystyczna nie została wykonana.

Poddano analizie zmienne ilościowe (szybkość wyrażona w min) dotyczące zdolności konstruowania i realizowania planu operacji spostrzeżeniowo-ruchowych.

Stwierdzono istotną poprawę szybkości pierwszego i drugiego etapu planowania. Zaobserwowano zmniejszenie się czasu potrzebnego do realizacji planu o 40%–50% w stosunku do pierwszego badania. Ponownie pojawia się wniosek, że otrzymany

Tabela 6

Średnia liczba błędów w procesie uczenia się niewerbalnego z uwzględnieniem różnic między kolejnymi badaniami

	Badanie	Odcinek	SD	N	Porównywane badania	Różnica między badaniami	
						p	%
Rotacje	1	1,022	1,504	30	1-2	0,05047	-34,20
	2	1,030	1,273	34	1-3	0,00002	-30,74
	3	1,533	1,106	30	2-3	0,57251	-11,11
Cokwiczenia	1	1,272	1,021	30	1-2	0,10272	-41,30
	2	1,704	1,047	34	1-3	0,00661	-05,12
	3	1,500	1,000	30	2-3	0,15203	-40,00
Konfabulacje	1	1,072	2,342	30	1-2	0,00026	-07,01
	2	1,077	1,327	34	1-3	0,00090	-77,05
	3	1,407	1,002	30	2-3	0,47510	-20,22
Persewercje	1	1,444	1,423	30	1-3	0,22057	1,00
	2	1,520	1,401	34	1-3	0,72070	-4,05
	3	1,307	1,273	30	2-3	0,27202	-2,32
Ogólna liczba błędów	1	5,722	4,021	30	1-2	0,00000	-32,42
	2	3,077	3,021	34	1-3	0,00001	-50,57
	3	2,007	2,225	30	2-3	0,12462	-17,21

Tabela 7

Średnia szybkość realizowania pierwszego i drugiego etapu planowania z uwzględnieniem różnic między kolejnymi badaniami

	Badanie	Odcinek	SD	N	Porównywane badania	Różnica między badaniami	
						p	%
Szybkość pierwszego etapu planowania	1	3,346	1,710	10	1-2	0,00076	-30,04
	2	2,300	0,450	10	1-3	0,00007	-41,07
	3	3,432	0,400	30	2-3	0,43152	53,31
Szybkość drugiego etapu planowania	1	3,310	1,000	10	1-2	0,00022	-34,00
	2	2,222	0,400	10	1-3	0,00000	-54,50
	3	2,033	7,005	30	2-3	0,52220	4,122
Czas sumowany	1	4,741	3,007	10	1-2	0,00002	-32,54
	2	4,700	2,473	10	1-3	0,00000	-45,02
	3	3,200	2,202	30	2-3	0,00407	-13,12

Analizie poddano również zmienne jakościowe opisujące planowanie operacji (tab. 8) – wycofywanie się z podjętych operacji w trakcie pierwszego i drugiego etapu planowania, stosowanie metody prób i błędów, pomijanie reguł logicznych zależności, oczekiwanie wsparcia, stwierdzanie niekompetencji (test Q Cochra, powtarzalne pomiary binarne). Procentowa liczba osób przejawiających dane zachowanie, np. wycofywanie się w I etapie planowania, została w tabeli określona jako % TAK.

Częstość występowania przedstawionych trudności w trakcie obydwu etapów planowania spadła istotnie w czasie całego procesu farmakoterapii. Wyjątek stanowi stwierdzanie niekompetencji zadaniowej podczas trzeciego, a nie drugiego badania, jednak wynik ten nie osiągnął istotności statystycznej.

Tabela 8

Wskaźniki opisowe dotyczące planowania z uwzględnieniem różnic między kolejnymi badaniami

Badanie	Wycofywanie się w I etapie		Wycofywanie się w II etapie		Metoda prób i błędów		Pomijanie reguł logicznych zależności		Oczekiwanie wsparcia		Stwierdzanie niekompetencji	
	%TAK	p	%TAK	p	%TAK	p	%TAK	p	%TAK	p	%TAK	p
1	42,11		57,89		26,67		21,05		36,84		26,32	
2	21,05	0,045	31,58	0,003	16,67	0,02	10,53	0,05	10,53	0,004	0,00	0,045
3	15,79		5,26		6,67		0,00		0,00		5,26	

Analiza korelacyjna funkcji poznawczych oraz PANSS

Obliczono współczynniki korelacji r-Pearsona i istotność korelacji (wartość p podana w nawiasach) dla wszystkich zmiennych ilościowych oceniających funkcje poznawcze i PANSS. Wyniki obliczeń dla poszczególnych badań przedstawia tabela 9 na stronie następniej.

Wyniki poddano również analizie regresji wielokrotnej, w której poszczególne podskale PANSS stanowiły zmienne niezależne, zmiennymi zależnymi były zaś wszystkie wyodrębnione miary funkcjonowania poznawczego. Z wyjątkiem uzyskanego w metodzie korelacyjnej związku między nasileniem objawów ze Skali Psychopatologicznej Ogólnej a efektywnością uczenia się w drugim badaniu wszystkie współzależności znalazły się w równaniach regresji. Jednocześnie zinterpretujemy więc wyniki analizy korelacyjnej (tab. 9) i regresyjnej. W pierwszym badaniu ujawnił się jako jedyny wpływ nasilenia objawów pozytywnych na zakres uwagi i pamięci bezpośredniej ($\beta = -0,38$; $R = 0,38$; $R^2 = 0,12$; $F = 5,71$; $p < 0,02$). W drugim badaniu mniejsze nasilenie objawów pozytywnych wpłynęło na mniejszą tendencję do zapominania ($\beta = 0,47$; $R = 0,47$; $R^2 = 0,22$; $F = 8,93$; $p < 0,005$).

Mniejsze nasilenie objawów ze Skali Psychopatologicznej Ogólnej sprzyjało większemu zakresowi uwagi i pamięci bezpośredniej ($\beta = -0,45$; $R = 0,45$; $R^2 = 0,20$; $F = 8,21$; $p < 0,007$) i pamięci długotrwałej ($\beta = -0,50$; $R = 0,50$; $R^2 = 0,25$; $F = 10,74$; $p < 0,002$). Mniejszy wynik ogólny skali PANSS świadczący o mniejszym nasileniu wszystkich objawów psychopatologicznych schizofrenii wpłynął na zwiększenie

Tabela 9

Współczynniki korelacji między nasileniem objawów psychopatologicznych a miarami funkcji poznawczych w kolejnych badaniach

Miary funkcji poznawczych	1 badanie				2 badanie				3 badanie			
	OP	ON	PO	WO	OP	ON	PO	WO	OP	ON	PO	WO
Uwaga i pamięć bezpośrednia	-0,38 (0,02)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-0,45 (0,007)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Pamięć długo trwała	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-0,50 (0,003)	-0,38 (0,03)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Myślenie poj. abstrakcyjne	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Myślenie poj. konkretne	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-0,40 (0,03)	n.s.	n.s.
Efektywność uczenia się	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-0,33 (0,05)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Tendencja do zapominania	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,47 (0,005)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Szybkość i tempo planowania	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Legenda: OP – objawy pozytywne PANSS; ON – objawy negatywne PANSS; PO – objawy ze Skali Psychopatologii Ogólnej; WO – wynik ogólny (zsumowany); n.s. – nieistotne statystycznie

się zakresu pamięci długotrwałej (beta= -0,38; R=0,38; R² = 0,14; F=5,38; p<0,03). W trzecim badaniu mniejsze nasilenie objawów negatywnych schizofrenii sprzyjało wyższemu poziomowi myślenia pojęciowego konkretnego (beta= -0,40; R=0,40; R² = 0,16; F=5,18; p<0,03). Żadna z korelacji skali PANSS z szybkością planowania i myśleniem pojęciowym abstrakcyjnym nie okazała się istotna na poziomie p=0,05.

Do oceny, czy stosowany przez pacjenta sposób konstruowania i realizowania planu (opisywany zmiennymi dyskretnymi) ma związek z funkcjami poznawczymi oraz PANSS, zastosowano następującą procedurę. Dla każdego parametru opisującego funkcje poznawcze i PANSS porównano jego średnią pomiędzy grupami pacjentów przejawiającymi i nie przejawiającymi danego zachowania podczas otwierania i zamykania skrzynki. Np. porównano PANSS pacjentów nie oczekujących wsparcia (w tabeli oznaczonych jako NIE) z PANSS pacjentów oczekujących wsparcia (w tabeli oznaczonych jako TAK). Porównanie przeprowadzono oddzielnie dla poszczególnych badań, za pomocą testu t-Studenta. W pierwszym i trzecim badaniu nie ujawniły się współzależności między jakościowymi cechami konstruowania i realizowania planu a wynikami PANSS. W drugim badaniu nasilenie objawów psychopatologicznych schizofrenii nie wpływało na wycofywanie się z podjętych operacji w obydwu etapach planowania oraz na stosowanie metody prób i błędów. Również nieistotne dla jakościowych cech planowania okazało się nasilenie objawów negatywnych schizofrenii.

Poniżej przedstawiono wyniki porównań w trakcie drugiego badania (tab.10).

Mniejszym nasileniem objawów pozytywnych schizofrenii cechowali się pacjenci, którzy nie oczekiwali wsparcia i nie stwierdzali własnej niekompetencji zadaniowej (tab.10). Pacjenci pomijający reguły logicznych zależności i oczekujący wsparcia charakteryzowali się znacząco większym nasileniem objawów ze Skali Psychopatologii Ogólnej. Mniejsze nasilenie wszystkich (wynik ogólny PANSS) objawów

Tabela 10

Współzależność między wynikami w skali PANSS a jakościową oceną konstruowania i realizowania planu podczas drugiego badania

Podskala PANSS	Oczekiwanie wsparcia			Stwierdzanie niekompetencji			Pomijanie reguł logicznych zależności		
	ocednia		P	ocednia		P	ocednia		P
	NE	TAK		NE	TAK		NE	TAK	
Objawy pozytywne	17,19	28,86	0,0090	17,68	28,50	0,0242	19,70	18,75	0,8723
Objawy negatywne	23,67	29,00	0,4187	24,89	24,17	0,9177	24,40	27,50	0,7092
Skala psychopatologii ogólnej	36,44	57,29	0,0303	39,89	44,67	0,6515	37,90	62,00	0,0472
Wynik ogólny	77,30	115,14	0,0284	82,46	97,33	0,4321	82,00	108,25	0,2383

schizofrenii dotyczyło pacjentów nie oczekujących wsparcia ze strony badającego.

Korelacja poziomu funkcji poznawczych z czasem trwania choroby

Związek pomiędzy czasem trwania choroby a zmianą funkcji poznawczych oceniano następująco. W przypadku potraktowania czasu trwania choroby jako zmiennej ciągłej nie stwierdzono istotnych korelacji z parametrami opisującymi funkcje poznawcze. W drugiej metodzie uwzględniono podział pacjentów na dwie grupy: chorujących pół roku oraz dłużej niż pół roku. Zastosowano test t-Studenta.

Z tabeli 11 wynika, że w zakresie niektórych funkcji poznawczych pacjenci chorujący poniżej 6 miesięcy osiągnęli znacząco wyższy poziom niż pacjenci chorujący dłużej niż 6 miesięcy. Pomiedzy pierwszym a trzecim badaniem zwiększyła się efektywność uczenia się niewerbalnego oraz myślenie pojęciowe na poziomie abstrakcyjnym i konkretnym. Między pierwszym a drugim badaniem nastąpiła poprawa myślenia pojęciowego na poziomie konkretnym.

Omówienie wyników

Leczenie olanzapiną w istotny sposób wpłynęło na poprawę stanu psychicznego badanych chorych poprzez zmniejszenie nasilenia (o 40–50%) objawów pozytywnych i negatywnych choroby, a także psychopatologii ogólnej (o 53%). Różnica

Tabela 11

**Poziom funkcji poznawczych w zależności od czasu trwania choroby
z uwzględnieniem różnic między kolejnymi badaniami**

Funkcje poznawcze	Średnia do 6 mies.	Średnia powyżej 6 mies.	P	Liczba pacjentów do 6 mies.	Liczba pacjentów powyżej 6 mies.
Efektywność uczenia się 1-3	12,200	6,720	0,012	5	25
Myślenie pojęciowe na poziomie abstrakcyjnym 1-3	3,000	1,357	0,035	5	14
Myślenie pojęciowe na poziomie konkretnym 1-2	-1,200	0,500	0,011	5	14
Myślenie pojęciowe na poziomie konkretnym 1-3	-1,400	0,285	0,045	5	14

ta dotyczyła zwłaszcza nasilenia objawów między 1 a 3 badaniem, co wskazuje na stopniową i systematyczną poprawę stanu psychicznego po zastosowaniu olanzapiny i potwierdza celowość długotrwałego podawania tego leku [29]. Najmniejsza różnica dotyczyła zmniejszenia się nasilenia objawów negatywnych schizofrenii między 2 a 3 badaniem. Potwierdza to szczególną skuteczność zastosowania olanzapiny do leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi. Interesujące jest szybsze ustępowanie tych objawów w pierwszych tygodniach leczenia. Daje to szansę szybkiego wyleczenia objawów zahamowania i autyzmu w przebiegu psychoz katatonicznych, co do niedawna było możliwe jedynie za pomocą elektrowstrząsów. Wynik ten jest zgodny ze spostrzeżeniami innych autorów [30]. Ostrożnie można więc wysnuć hipotezę, że olanzapina jest przydatna w leczeniu katatonii, zwłaszcza postaci hipokinetycznej. Problem wymaga dalszych badań.

Zdolność jednoczesnych syntez wzrokowo-przestrzennych okazała się niezaburzona u wszystkich pacjentów w każdym etapie badania. W przypadku wielu zastosowanych testów zaobserwowano systematyczną poprawę wyników – zarówno między 1 a 2, jak i między 2 a 3 badaniem. W czasie leczenia olanzapiną stopniowo wzrastała efektywność uczenia się niewerbalnego oraz zakres pamięci bezpośredniej (wraz z efektem świeżości w procesie uczenia się niewerbalnego) i pamięci trwałej (wraz z efektem pierwszeństwa). Zmniejszała się również systematycznie tendencja do zapominania w procesie uczenia się niewerbalnego i zwiększała się szybkość wykonywania operacji spostrzeniowo-ruchowych. W czasie kolejnych badań (przypomnijmy o losowym doborze pacjentów w przypadku tej metody) zmniejszała się liczba pacjentów wycofujących się z podjętych operacji w trakcie pierwszego i drugiego etapu planowania, stosujących metodę prób i błędów, pomijających reguły logicznych zależności i oczekujących wsparcia ze strony badającego.

Leczenie olanzapiną już po 6 tygodniach jej stosowania (czyli w trakcie 2 badania) w istotny sposób wpłynęło na poprawę funkcjonowania poznawczego w zakresie niemal wszystkich miar badanych funkcji. Szczególnie ważna okazała się szybka poprawa między 1 a 2 badaniem, gdyż w wielu przypadkach nie uzyskano znaczących zmian między 2 a 3 badaniem. Taki wynik dotyczy szybkości planowania operacji

spostrzeżeniowo-ruchowych w każdym z etapów, ogólnej liczby błędów w procesie uczenia się niewerbalnego oraz błędów perseweracji i rotacji, błędów konfabulacji w czasie odroczonego odtwarzania materiału słuchowo-werbalnego, poziomu myślenia pojęciowego abstrakcyjnego i konkretnego.

Problematyka badań dotyczyła również współzależności między nasileniem objawów psychopatologicznych schizofrenii a funkcjonowaniem poznawczym. W czasie pierwszego badania mniejsze nasilenie objawów pozytywnych sprzyjało większemu zakresowi uwagi i pamięci bezpośredniej. W drugim badaniu mniejszym nasileniem objawów pozytywnych schizofrenii cechowali się pacjenci, którzy nie oczekiwali wsparcia i nie stwierdzali własnej niekompetencji zadaniowej podczas planowania operacji spostrzeżeniowo-ruchowych. Jak wspominaliśmy we wstępie, hiperfunkcja układu dopaminergicznego związana prawdopodobnie z objawami pozytywnymi (urojenia, omamy) zaburza koncentrację uwagi, pamięć bezpośrednią i zdolność planowania [12, 13]. Uzyskane w naszych badaniach wyniki potwierdzają tę hipotezę.

Podczas drugiego badania mniejsze nasilenie objawów pozytywnych wpłynęło także na mniejszą tendencję do zapominania w procesie uczenia się niewerbalnego. Mniejsze nasilenie objawów ze Skali Psychopatologicznej Ogólnej powodowało, iż pacjenci nie pomijali reguł logicznych zależności, nie oczekiwali wsparcia oraz mieli większy zakres uwagi i pamięci bezpośredniej oraz pamięci długotrwałej. Mniejsze nasilenie wszystkich objawów schizofrenii (wynik ogólny PANSS) dotyczyło pacjentów nie oczekujących wsparcia ze strony badającego i wpłynęło na zwiększenie zakresu pamięci długotrwałej. Najbardziej interesujący wydaje się wynik dotyczący kontekstu procesu planowania – być może oczekiwanie wsparcia i stwierdzanie niekompetencji zadaniowej stanowi sygnał większego nasilenia objawów psychopatologicznych pomimo trwającej (w naszych badaniach około 6 tygodni) farmakoterapii. Możliwa jest też interpretacja, że wyniki ilościowe oraz sposób wykonywania zadań poznawczych są pochodną nasilenia objawów psychopatologicznych. Mnogość wyłonionych powiązań między nasileniem objawów psychopatologicznych a miarami funkcji poznawczych wskazuje na celowość szybkiego i skutecznego obniżania objawów psychopatologicznych, gdyż odnosi to bezpośredni skutek w poprawie funkcji poznawczych u chorych.

W naszych badaniach nie zaobserwowaliśmy częściej w różnych zespołach psychopatologicznych „rywalizacji” między pamięcią bezpośrednią a długotrwałą. Podczas pierwszego badania nieznacznie przeważał efekt świeżości, podczas drugiego – efekt pierwszeństwa, a w czasie trzeciego badania nie wystąpiła przewaga któregoś z efektów kolejności w procesie uczenia się niewerbalnego. Zakres uwagi i pamięci bezpośredniej oraz pamięci długotrwałej zwiększa się równomiernie w trakcie całej farmakoterapii. Ponadto większy zakres uwagi i pamięci bezpośredniej świadczył o niewielkim nasieniu objawów pozytywnych (w 1 badaniu) i objawów ze Skali Psychopatologii Ogólnej PANSS (w 2 badaniu). Większy zakres pamięci długotrwałej świadczył o niewielkim nasieniu objawów ze Skali Psychopatologii Ogólnej (w 2 badaniu).

U pacjentów po pełnym cyklu farmakoterapii krótszy czas trwania choroby spełnił rolę rokowniczą w zakresie niektórych funkcji poznawczych, takich jak efektywność

uczenia się niewerbalnego oraz poziom myślenia pojęciowego abstrakcyjnego i konkretnego. W trzecim badaniu wyższemu poziomowi myślenia pojęciowego konkretnego sprzyjało też mniejsze nasilenie objawów negatywnych schizofrenii. Ostrożnie można stwierdzić, że wśród objawów negatywnych mogłyby się znaleźć nie tylko zaburzenia myślenia abstrakcyjnego, ale również konkretnego (czyli ogólnie: zaburzenia rozumowania przez analogię).

Pozytywny wpływ olanzapiny na funkcje poznawcze można teoretycznie połączyć z jej specyficznym wpływem na układ mezolimbiczny i hipokamp powiązany z funkcjonowaniem pamięci świeżej. Dotyczy to przekaźnictwa cholinergicznego i działania na receptory 5-HT_{2A}. Długoterminową poprawę funkcji poznawczych można powiązać z redukcją objawów pozytywnych i negatywnych, w konsekwencji prowadzącą do poprawy funkcjonowania filtra sensorycznego i osłabienia procesów habituacji. Szczególnie interesujący z naszego punktu widzenia wydaje się wpływ olanzapiny na myślenie abstrakcyjne i konkretne jednocześnie, a więc na zdolność abstrahowania i poruszania się po realiach rzeczywistości. Efekt ten można uznać za działanie „przeciwrozszerzające”, czyli działanie na osiowy objaw schizofrenii wg Bleulera. Do niedawna objaw ten był uznawany za nieuleczalny.

W badaniach innych autorów olanzapina w efekcie długoterminowym poprawiała efektywność uczenia się werbalnego i pamięć werbalną, fluencję słowną i funkcje wykonawcze, ale nie uwagę, pamięć operacyjną, pamięć i uczenie się wzrokowe [21]. W badaniach Purdon i wsp. [31] u 65 chorych na schizofrenię stwierdzono pozytywny wpływ olanzapiny na funkcje poznawcze. Wpływ ten okazał się silniejszy w porównaniu z haloperidolem i risperidonem. Autorzy zwracają także uwagę na relacje objawów negatywnych i depresyjnych. Nie zawsze jest łatwe zróżnicowanie tych objawów. Poprawa funkcji poznawczych po zastosowaniu olanzapiny może być częściowo efektem działania przeciwdepresyjnego tego leku (por. [31]). Wprawdzie w naszej pracy nie zajmowaliśmy się obiektywnymi wskaźnikami depresji u badanych chorych, ale ich ocena kliniczna wykazała, że jedną z częściej zgłaszanych i bardzo cenionych przez chorych symptomów poprawy było podwyższenie czy raczej normalizacja obniżonego nastroju. O globalnej poprawie funkcji poznawczych, w tym pamięci werbalnej, funkcji wykonawczych oraz koncentracji uwagi pod wpływem olanzapiny donosił również Breier [1]. Niespójność wyników badań nad wpływem olanzapiny na funkcje poznawcze w schizofrenii wynika z dużego zróżnicowania pacjentów pod względem wieku, wykształcenia, czasu trwania choroby i metod leczenia. Prawdopodobnie długotrwałe stosowanie klasycznych neuroleptyków czy elektrowstrząsów, zwłaszcza u starszych pacjentów, zmniejsza szybkość i/lub skuteczność działania atypowych neuroleptyków. Pacjenci w naszym badaniu najczęściej mieli średnie wykształcenie i byli w młodym wieku (średnio 25 lat), co może wpływać na uzyskiwanie bardzo szybkich efektów farmakoterapii.

Pozytywny wpływ olanzapiny na funkcje poznawcze wynika z jej działania przeciwpsychotycznego, a więc dotyczy tylko sfer poznawczych zaburzonych w wyniku procesu schizofrenicznego. Oczywiście jest, że neuroleptyki atypowe – w tym olanzapina – nie mają działania prokognitywnego u osób zdrowych. Działanie olanzapiny na funkcje poznawcze jest istotnym elementem profilu farmakologicznego tego leku,

gdyż daje chorym możliwość powrotu do pracy zawodowej i aktywności społecznej. Potwierdza to rolę procesów poznawczych w zaspokajaniu potrzeb człowieka, realizacji własnych celów. Pozytywny wpływ olanzapiny, a właściwie jej efektu leczniczego, na proces schizofreniczny wynika też z działania „scalającego” wyższe czynności psychiczne, a więc z działania „przeciwrozszerzającego”. Jest to jedno z ciekawszych spostrzeżeń naszych badań. Być może pomiar substancji S100B jako markera integralności komórek astrogleju (Reuters Health 2001) rzuci nowe światło na tajemnicę schizofrenii, jej wielopłaszczyznowość i nieprzewidywalność. Pytanie o rokowanie w schizofrenii, które dzięki neuroleptykom atypowym, w tym olanzapinie, znacznie się poprawiło, jest jednym z najtrudniejszych pytań, z jakimi spotyka się psychiatra i psycholog kliniczny.

Chociaż przyczyny schizofrenii nie są wciąż poznane, na obecnym etapie można wpłynąć na przebieg choroby i minimalizować jej konsekwencje społeczne między innymi poprzez poprawę funkcji poznawczych.

Wnioski

1. W grupie badanych pacjentów leczenie olanzapiną wiązało się z istotnym zmniejszeniem nasilenia objawów psychopatologicznych, w tym objawów pozytywnych i negatywnych.
2. Mniejszemu nasileniu objawów pozytywnych towarzyszyły: większy zakres uwagi i pamięci bezpośredniej, tendencja do zapominania podczas uczenia się niewerbalnego oraz kontekst procesu planowania. Mniejszemu nasileniu objawów negatywnych towarzyszył wyższy poziom myślenia pojęciowego konkretnego.
3. Chorzy na zespoły schizofreniczne charakteryzują się niezaburzoną zdolnością jednoczesnych syntez wzrokowo-przestrzennych oraz przewagą myślenia pojęciowego abstrakcyjnego nad myśleniem konkretnym.
4. Terapia olanzapiną przyczynia się do poprawy funkcjonowania poznawczego w zakresie niemal wszystkich badanych funkcji.
5. Po rocznej terapii olanzapiną, u pacjentów chorujących krócej niż pół roku przed rozpoczęciem leczenia zwiększyła się efektywność uczenia się niewerbalnego oraz podniósł się poziom myślenia pojęciowego abstrakcyjnego i konkretnego.
6. Działanie olanzapiny na funkcje poznawcze u chorych na schizofrenię można uznać za działanie scalające i integrujące wyższe czynności psychiczne, a więc za działanie „przeciwrozszerzające”.

Piśmiennictwo

1. Breier A. *Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis*. Brit. J. Psychiatry 1999; 174: 16–18.
2. Maruszewski T. *Psychologia poznawcza*. Warszawa: Polskie Towarzystwo Semiotyczne; 1996, s. 9–15.
3. Matczak A. *Diagnoza intelektu*. Warszawa: Wydawnictwo Instytutu Psychologii PAN; 1994, s. 9–15.
4. Nosal CS. *Psychologiczne modele umysłu*. Warszawa: PWN; 1990.

5. Paluchowski WJ. *Diagnozowanie i wyjaśnianie w psychologii*. W: Paluchowski WJ, red. *Testowanie a ocena kliniczna. Wybrane problemy*. Biblioteka Psychologa Praktyka. Tom VI. Warszawa: Polskie Towarzystwo Psychologiczne; 1995, s. 5–32.
6. Bilder RM. *Neurocognitive impairment in schizophrenia and how it affects treatment options*. Can. J. Psychiatry 1997; 42: 255–264.
7. Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia*. Melbourne: Robertson GM; 1919/1971.
8. Rybakowski J, Borkowska A. *The effect of treatment with risperidone, olanzapine or phenothiazines on cognitive functions in patients with schizophrenia*. Int. J. Psychiatry Clin. Practice 2001; 5: 000–008.
9. Borkowska A, Rybakowski J, Linka M, Araszkievicz A. *The effect of treatment with risperidone compared with phenothiazine neuroleptics on neuropsychological measurements in patients with schizophrenia*. International Academy for Biomedical Drug Research, Novel Therapeutic Strategies in the Schizophrenic Spectrum and Mood Disorders, Venice, 13–14 March 1998, s. 148.
10. Kostowski W. *Rola serotoniny w patomechanizmie chorób psychicznych oraz w działaniu leków psychotropowych*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 1997; 8–23.
11. Carpenter WT, jr, Conley RP, Buchann RW, Breier A, Tamminga CA. *Patient response and resource management: another view of clozapine treatment of schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 1995, 152: 827–832.
12. Weinberger DR, Gallhofer B. *Cognitive function in schizophrenia*. Int. Clin. Psychopharmacol. 1997; 12 (4): 29–36.
13. Weinberger DR, Berman K, Zec RF. *Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry 1986; 43: 983–993.
14. Tollefson GD, Sanger TM. *Negative symptoms. A path analytic approach to a double-blind, placebo and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine*. Am. J. Psychiatry 1997; 154 (4): 466–474.
15. Tamminga CA, Buchanan RW, Gold JM. *The role of negative symptoms and cognitive dysfunction in schizophrenia outcome*. Int. Clin. Psychopharmacol. 1998; 13 (supl.): 521–526.
16. Mortimer AM. *Cognitive function in schizophrenia – do neuroleptics make a difference?* Pharmacol. Biochem. Behav. 1997; 56 (4): 789–795.
17. Jarema M. *Badania kliniczne olanzapiny. Przegląd piśmiennictwa*. W: Kostowski W, Jarema M, red. *Olanzapina – lek przeciwpsychotyczny nowej generacji*. Kraków: Komitet Redakcyjno-Wydawniczy PTP; 1998, s. 19–27.
18. Tollefson GD. *Cognitive function in schizophrenic patients*. Int. Clin. Psychiatry 1996; 57 (supl. 11): 31–39.
19. Moore NA. *Olanzapine: preclinical pharmacology and recent findings*. Brit. J. Psychiatry – Suppl. 1999; 37: 41–44.
20. Kostowski W. *Patomechanizm schizofrenii a neuroprzeżywalność monoaminergiczną*. W: Kostowski W, Jarema M, red. *Olanzapina – lek przeciwpsychotyczny nowej generacji*. Kraków: Komitet Redakcyjno-Wydawniczy PTP; 1998, s. 7–18.
21. Meltzer HY, McGurk SR. *The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia*. Schiz. Bull. 1999; 25/2: 233–255.
22. Breier A. *The effects of olanzapine on cognition*. CNS Drug Rev. 2000; 6, supl. 1: 35.
23. Kay SR, Opler IA, Fiszbein A. *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) manual*. North Tonawanda, NY: Multi-Health System; 1986.
24. Brzeziński J, Gaul M, Hornowska E, Machowski A, Zakrzewska M. *Skala Inteligencji D. Wechslera dla Dorosłych. Wersja zrewidowana WAIS-R (PL). Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych PTP; 1996.
25. Choynowski M. *Skala pamięci – instrukcja*. Maszynopis nie publikowany. Warszawa: Pracownia psychometryczna PAN; 1963.

26. Weidlich S, Lamberti G. *DUM. Diagnozowanie uszkodzeń mózgu wg F. Hillersa. Podręcznik.* Warszawa: Wyd. ERDA; 1996.
27. Watson YI, Arfken CL, Birge SJ. *Clock Completion: an objective screening test for dementia.* J. Am. Geriatr. Soc. 1993; 41: 1235–1240.
28. Jaworska J, Leszczyńska E, Matuszewski A, Skrzypek-Siwińska E. *Zestaw prób przyrządowych stosowanych w poradnictwie zawodowym.* Warszawa: MOiW; 1976.
29. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz JA, Potvin JH, Andersen SW, Beasley JR, Tollefson GD. *Porównanie olanzapiny i risperidonu w leczeniu schizofrenii i innych zaburzeń psychiatrycznych. Badanie w podwójnej ślepej próbie.* J. Clin. Psychopharmacol. 1997; 17 (5): 407–418.
30. Martényi F, Metcalfe S, Schausberger B, Dossenbach MRK. *Analiza skuteczności olanzapiny u chorych na schizofrenię z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi katatonii.* J. Clin. Psychiatry 2001, 62 (supl. 2): 25–27.
31. Purdon SE, Barry D, Jones W, Stip E, Labelle A, Addington D, David S, Breier A, Tollefson GD. *Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol.* Arch. Gen. Psychiatry 2000; 57: 249–258.

Adres: Piotr Radziwiłłowicz
ul. Skarżyńskiego 10 F/8
80-462 Gdańsk
E-mail: nalle@medec.amg.gda.pl
Fax: (058) 345 00 92

