

Urszula Libera, Tomasz Pawełczyk, Jolanta Rabe-Jabłońska

### Ocena zależności między objawami pozytywnymi/negatywnymi a funkcjonowaniem pamięci operacyjnej u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii

Evaluation of the correlation between positive/negative symptoms and functioning of the working memory in patients with the first episode of schizophrenia

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych I Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jolanta Rabe-Jabłońska

Correspondence to: Dr n. med. Urszula Libera, II Klinika Psychiatryczna, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: 0 603 043 874,

e-mail: u.libera@gmail.com

Source of financing: Department own sources

#### Streszczenie

**Cele:** Ocena związku między sprawnością pamięci operacyjnej a objawami pozytywnymi i negatywnymi u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii, dotychczas nieleczonych oraz po sześciu tygodniach kuracji lekami przeciwpsychotycznymi. **Metody:** Do badania włączono 32 chorych (20 mężczyzn i 12 kobiet) w wieku 18-46 lat (średnio 22 lata), z rozpoznaniem pierwszego epizodu schizofrenii (ICD-10), przyjętych do szpitala, dotychczas nieleczonych. Przed leczeniem i po sześciu tygodniach leczenia przeciwpsychotycznego (14 – LPIG i 18 – LPIIG w typowych dawkach) oceniono stan kliniczny (PANSS) oraz pamięć operacyjną (WCST, TMT B, Powtarzanie Cyfr wspak z WAIS-R – PL). **Wnioski:** 1) U chorych wcześniej nieleczonych w okresie ostrych objawów schizofrenii dysfunkcja pamięci operacyjnej miała związek przede wszystkim z obecnością objawów negatywnych, w mniejszym stopniu z obecnością objawów ogólnych. 2) Po sześciu tygodniach leczenia przeciwpsychotycznego pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii stwierdzono korzystną zmianę funkcjonowania pamięci operacyjnej oraz znamiennej zmianę stanu psychicznego, wyrażoną ustępowaniem w istotnym stopniu zarówno objawów pozytywnych, jak i negatywnych. 3) Pozytywna zmiana funkcjonowania pamięci operacyjnej po sześciu tygodniach leczenia chorych z pierwszym epizodem schizofrenii wiązała się z wycofywaniem się wszystkich grup objawów choroby, lecz w największym stopniu korelowała z poprawą w zakresie objawów negatywnych. 4) Stwierdzenie silnego związku między zaburzeniami pamięci operacyjnej a obecnością i nasileniem objawów negatywnych przed farmakoterapią i po niej, niezależnie od jej rodzaju (KN lub LPIIG), wskazuje być może na podobną etiologię tych objawów (wspólne podłoże neuroanatomiczne) oraz istnienie szczególnego podtypu schizofrenii.

**Słowa kluczowe:** objawy pozytywne, objawy negatywne, pamięć operacyjna, schizofrenia

#### Summary

**Objectives:** Evaluation of the correlation between efficiency of working memory and positive and negative symptoms in patients with the first episode of schizophrenia, those who have not been treated so far and those after six weeks' treatment with antipsychotics. **Methods:** The study covered 32 patients (20 men and 12 women) aged 18-46 years (22 years on average) with diagnosed first episode of schizophrenia (ICD-10), admitted to hospital, not treated so far. Prior to treatment and after six weeks of antipsychotic treatment (14 – TN and 18 – NAP in typical doses) clinical state (PANSS) and working memory were evaluated (WCST, TMT B, Digit Span backward from Wechsler Intelligence Scale WAIS-R – PL). **Conclusions:** 1) In previously untreated patients, during severe symptoms of schizophrenia the working memory dysfunction was mostly correlated with the presence of negative symptoms, to a less extent – with the presence of general

symptoms. 2) After six weeks of antipsychotic treatment of patients with the first episode of schizophrenia an advantageous change in the working memory functioning and significant change of mental state were observed, expressed by abatement – to a significant extent – of both positive and negative symptoms. 3) The advantageous change in the working memory functioning after six weeks' treatment of patients with the first episode of schizophrenia was associated with abatement of all groups of pathological symptoms, but it mostly correlated with an improvement within negative symptoms. 4) Finding a strong correlation between the working memory disorders and the presence and severity of negative symptoms before and after pharmacotherapy, whatever its type (TN or NAP), perhaps indicates a similar aetiology of these symptoms (common neuroanatomic basis) and existence of a special subtype of schizophrenia.

**Key words:** positive symptoms, negative symptoms, working memory, schizophrenia

**A**utorzy pracy podjęli próbę scharakteryzowania związku między funkcjonowaniem pamięci operacyjnej a rodzajem objawów występujących u chorych na schizofrenię. Pamięć operacyjna, dzięki której możliwe jest dostosowanie się do środowiska, jest centralnym mechanizmem bieżącego przetwarzania informacji i posiada połączenia z licznymi innymi funkcjami poznawczymi. Udowodniono, iż jej neuroanatomicznym podłożem jest grzbietowo-boczna część kory przedczołowej<sup>(1-3)</sup>.

Według współczesnej koncepcji etiopatogenetycznej deficyt strukturalny i czynnościowy neuronów w obrębie płatów czołowych jest prawdopodobnie związany z powstaniem objawów ubytkowych (deficytowych, negatywnych), natomiast zaburzenie połączeń neuronalnych czołowo-skroniowo-limbicznych może powodować objawy pozytywne (psychotyczne). Zakłada się, że nadczynność dopaminergiczna w układzie limbicznym stanowi rezultat działania mechanizmu wtórnego i kompensacyjnego wobec niedoczynności dopaminergicznej w korze mózgu<sup>(4)</sup>. W związku z tym nasuwa się pytanie, czy związek objawów negatywnych z deficytami pamięci operacyjnej u chorych na schizofrenię może wynikać z wspólnego dla obu procesów podłoża neuroanatomicznego.

W ostrej fazie schizofrenii dominują objawy pozytywne. Objawy negatywne najlepiej są widoczne w trakcie fazy prodromalnej, w okresie po wygaśnięciu ostrych objawów psychotycznych oraz podczas przewlekłego przebiegu choroby. Ponadto wykazano, że korelują z gorszym funkcjonowaniem społecznym, niższym poziomem wykształcenia i deficytem funkcji poznawczych<sup>(4)</sup>.

Pantelis i wsp.<sup>(5)</sup> oceniali wykonanie testów neuropsychologicznych u 54 osób przewlekle chorujących na schizofrenię i wykazali dodatnią korelację pomiędzy objawami negatywnymi a zaburzeniami przestrzennej pamięci operacyjnej. Voruganti i wsp.<sup>(6)</sup> udowodnili zależność między objawami negatywnymi a dysfunkcjami poznawczymi u 54 chorych na schizofrenię w stabilnej fazie choroby, zaś Berman i wsp.<sup>(7)</sup> dowiedli, że objawy negatywne korelują z większą liczbą odpowiedzi perseweracyjnych, błędów perseweracyjnych oraz mniejszą liczbą zaliczonych kategorii Testu Sortowania Kart z Wisconsin (WCST).

Interesujący w aspekcie istniejącej wiedzy jest wpływ objawów pozytywnych na pamięć operacyjną. Wydawać by się mogło, iż psychotyczne doznania pacjentów w istocie mogłyby zakłócać wykonanie testów, które wymagają od badanego sprawnego przeprowadzenia kilku operacji mentalnych jednocześnie<sup>(8)</sup>.

**T**he authors made an attempt to characterize a correlation between the functioning of working memory and type of symptoms occurring in schizophrenic patients. The working memory which enables adaptation to the environment is a central mechanism of current processing of information and is linked to numerous other cognitive functions. It has been proved that its neuroanatomical basis is the dorsolateral part of the prefrontal cortex<sup>(1-3)</sup>.

According to the contemporary etiopathogenetic concept, the structural and functional deficit of neurons within frontal lobes is probably connected with the development of negative symptoms, whereas disorders in neuronal frontotemporal limbic attachments may cause positive (psychotic) symptoms. It is probable that dopaminergic hyperfunction in the limbic system constitutes a result of the secondary and compensatory mechanism for dopaminergic hypofunction in cerebral cortex<sup>(4)</sup>. Therefore, a question arises whether or not the correlation of negative symptoms with deficits of working memory in schizophrenic patients may result from the neuroanatomical basis which is common for both processes.

Positive symptoms predominate in the severe phase of schizophrenia. Negative symptoms are visible best during the prodromal phase, in the period after termination of severe psychotic symptoms and during chronic course of the disease. Furthermore, it was indicated that they correlated with a worse social functioning, lower level of education, and deficit of cognitive functions<sup>(4)</sup>.

Pantelis et al.<sup>(5)</sup> evaluated the performance of neuropsychological tests in 54 persons with chronic schizophrenia and indicated a positive correlation between negative symptoms and disorders of spatial working memory. Voruganti et al.<sup>(6)</sup> proved a correlation between negative symptoms and cognitive dysfunctions in 54 schizophrenic patients in a stable phase of the disease, whereas Berman et al.<sup>(7)</sup> demonstrated that negative symptoms correlated with a higher number of perseverative errors and lower number of completed categories of the Wisconsin Card Sorting Test (WCST).

What is interesting in the aspect of the existing knowledge is the impact of positive symptoms on working memory. It could seem that the patients' psychotic symptoms could actually disturb the performance of the tests which require from the subject an efficient performance of several mental operations simultaneously<sup>(8)</sup>. Positive symptoms

Objawy pozytywne wpływają głównie na funkcje uwagi, czego skutkiem jest nieprawidłowa selekcja bodźców docierających z otoczenia (zaburzenia bramkowania), co powoduje, że pacjenci w równym stopniu reagują na bodźce istotne i nieistotne<sup>(9)</sup>. Sprawne funkcjonowanie uwagi z kolei jest nieodzowne dla procesu pamięci operacyjnej. Istotne zatem wydawało się wyjaśnienie związku między występowaniem objawów pozytywnych a funkcjonowaniem pamięci operacyjnej w dwóch momentach czasowych – w trakcie dominowania objawów psychiatrycznych oraz po sześciu tygodniach leczenia przeciwpsychotycznego.

## HIPOTEZY BADAWCZE

1. U chorych na schizofrenię wcześniej nieleczonych funkcjonowanie pamięci operacyjnej w okresie ostrych objawów wiąże się ze stanem klinicznym, a w szczególności z rodzajem występujących symptomów.
2. Sześciotygodniowe leczenie przeciwpsychotyczne pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii dotychczas nieleczonych powoduje:
  - a) korzystną zmianę funkcjonowania pamięci operacyjnej;
  - b) poprawę kliniczną w postaci ustępowania objawów.
3. Pozytywna zmiana funkcjonowania pamięci operacyjnej wiąże się z polepszaniem stanu klinicznego.

## METODY

### GRUPA BADANA

W badaniu wzięły udział 32 osoby pełnoletnie, w przedziale wiekowym 18-46 lat (średnia wieku wynosiła 23,59 roku, mediana – 22 lata, odchylenie standardowe – 6,395 roku), z rozpoznaniem schizofrenii (F20), ustalonym zgodnie z kryteriami diagnostycznymi ICD-10, leczone w klinikach psychiatrycznych

affect mainly attention functions, causing an incorrect selection of stimuli coming from the surroundings (gating disorders), due to which the patients react equally to significant and insignificant stimuli<sup>(9)</sup>. Efficient functioning of attention in turn is indispensable for the working memory process. Therefore it seemed important to explain the correlation between the occurrence of positive symptoms and functioning of working memory at two time moments – during domination of psychotic symptoms and after six weeks of antipsychotic treatment.

## RESEARCH HYPOTHESES

1. In schizophrenic patients who had not been treated earlier the functioning of working memory during severe symptoms is connected with the clinical state, especially with the type of occurring symptoms.
2. The six-week antipsychotic treatment of so far untreated patients with the first episode of schizophrenia causes:
  - a) advantageous change in the functioning of working memory;
  - b) clinical improvement in form of abatement of symptoms;
3. Positive change in the functioning of working memory is connected with an improvement of the clinical state.

## METHODS

### EXAMINED GROUP

The subjects of the study were 32 adult persons aged from 18 to 46 years (average age was 23.59 years, median – 22 years, standard deviation – 6.395 year), with diagnosed schizophrenia (F20), established according to diagnostic criteria ICD-10, treated in psychiatric clinics of the Central Clinical Hospital in Łódź and psychiatric wards of the Babiński Hospital in Łódź.

| Korelacje<br><i>Correlations</i>  |          | PANSS przed leczeniem<br><i>PANSS before treatment</i> |  |  |  |
|---|----------|--|--|--|--|
| Przed leczeniem<br><i>Before treatment</i>  |          | Suma objawów<br><i>Total symptoms</i>                  | Objawy pozytywne<br><i>Positive symptoms</i> | Objawy negatywne<br><i>Negative symptoms</i> | Objawy ogólne<br><i>General symptoms</i> |
| Liczba Błędów Ogółem WCST<br><i>Total Number of Errors WCST</i>                       | r (32)   | -,363  | ,012   | -,539  | -,239                                    |
|   | p        | <,05   | ns   | <,01   | ns                                       |
| Procent Odpowiedzi Pojęciowych WCST<br><i>Percent Conceptual Level Responses WCST</i> | r (32)   | -,376  | ,026   | -,547  | -,265                                    |
|   | p        | <,05   | ns   | <,01   | ns                                       |
| Procent Błędów Nieperseweryjnych WCST<br><i>Percent Non-perseverative Errors WCST</i> | r (32)   | -,219  | ,051   | -,255  | -,228                                    |
|   | p        | ns   | ns   | ns   | ns                                       |
| Procent Błędów Perseweryjnych WCST<br><i>Percent Perseverative Errors WCST</i>        | rho (32) | -,312  | -,039  | -,506  | -,158                                    |
|   | p        | ns   | ns   | <,01   | ns                                       |
| Powtarzanie Cyfr wstak<br><i>Digit Span backward</i>                                  | rho (32) | -,117  | ,241   | -,364  | -,224                                    |
|   | p        | ns   | ns   | <,05   | ns                                       |
| Test Łączenia Punktów B<br><i>Trail Making Test B</i>                                 | rho (32) | ,117   | -,047  | ,221   | ,126                                     |
|   | p        | ns   | ns   | ns   | ns                                       |

p – wartość dwustronnego asymptotycznego prawdopodobieństwa testowego; ns – brak istotności statystycznej; rho – współczynnik korelacji Spearmana; w nawiasach podano liczbę obserwacji  
p – value of bilateral asymptotic test probability; ns – lack of statistical significance; rho – Spearman correlation coefficient; in brackets – number of observations

Tabela 1. Korelacje między LBO, PODP, PBNP, PBP (WCST), Powtarzaniem Cyfr wstak, TMT B a wynikami PANSS przed włączeniem leczenia  
Table 1. Correlations between TNE, PCLR, NPE, PPE (WCST), Digit Span backward, TMT B and results of PANSS before inclusion of treatment

| Zmienna<br>Variable                                   | Grupa<br>Group   | Średnia<br>Average<br>value | MED   | MIN | MAX | SD   | t<br>(df) | p    |
|---|--|-----------------------------|-------|-----|-----|------|-----------|------|
| PANSS<br>przed leczeniem<br>PANSS<br>before treatment | Wyniki WCST przed leczeniem:<br>niskie (<16. centyla), przeciętne<br>i wysokie (≥16. centylowi)<br>Results of WCST before treatment:<br>low (<16 <sup>th</sup> centile), average and high<br>(≥16 <sup>th</sup> centile) |                             |       |     |     |      |           |      |
| Suma objawów<br>Total symptoms                        | LZK≥16<br>NCC≥16   | 102,53                      | 102   | 77  | 134 | 14,2 | ,7        | ns   |
|   | LZK<16<br>NCC<16   | 101,44                      | 104   | 76  | 117 | 12,3 | 30        |      |
| Objawy pozytywne<br>Positive symptoms                 | LZK≥16<br>NCC≥16   | 27,18                       | 28    | 16  | 35  | 5,5  | 1,4       | ns   |
|   | LZK<16<br>NCC<16   | 24                          | 22    | 14  | 33  | 6,6  | 30        |      |
| Objawy negatywne<br>Negative symptoms                 | LZK≥16<br>NCC≥16   | 22,06                       | 21    | 16  | 31  | 5,1  | 3,3       | <,01 |
|   | LZK<16<br>NCC<16   | 26,67                       | 26    | 20  | 39  | 5,3  | 30        |      |
| Objawy ogólne<br>General symptoms                     | LZK≥16<br>NCC≥16   | 53,29                       | 52    | 40  | 69  | 8,3  | ,2        | ns   |
|   | LZK<16<br>NCC<16   | 50,78                       | 52    | 42  | 60  | 6,4  | 30        |      |
| Suma objawów<br>Total symptoms                        | PPMZ≥16<br>TTCFC≥16  | 98,69                       | 100   | 77  | 117 | 7,5  | 2,4       | <,05 |
|   | PPMZ<16<br>TTCFC<16  | 107,70                      | 106,5 | 76  | 134 | 15,4 | 30        |      |
| Objawy pozytywne<br>Positive symptoms                 | PPMZ≥16<br>TTCFC≥16  | 25,94                       | 27    | 16  | 33  | 5,0  | -,092     | ns   |
|   | PPMZ<16<br>TTCFC<16  | 26,30                       | 29    | 14  | 35  | 7,5  | 30        |      |
| Objawy negatywne<br>Negative symptoms                 | PPMZ≥16<br>TTCFC≥16  | 21,94                       | 21    | 16  | 30  | 4,8  | 3,2       | <,01 |
|   | PPMZ<16<br>TTCFC<16  | 26,40                       | 25,5  | 20  | 39  | 5,6  | 30        |      |
| Objawy ogólne<br>General symptoms                     | PPMZ≥16<br>TTCFC≥16  | 50,81                       | 50,5  | 40  | 68  | 7,1  | 2,0       | <,05 |
|   | PPMZ<16<br>TTCFC<16  | 55,00                       | 55,5  | 42  | 69  | 8,3  | 30        |      |
| Suma objawów<br>Total symptoms                        | PUN≥16<br>FMS≥16   | 101,40                      | 104   | 76  | 134 | 14,4 | ,05       | ns   |
|   | PUN<16<br>FMS<16   | 104,67                      | 102,5 | 95  | 117 | 9,3  | 30        |      |
| Objawy pozytywne<br>Positive symptoms                 | PUN≥16<br>FMS≥16   | 26,05                       | 28    | 14  | 34  | 6,0  | ,1        | ns   |
|   | PUN<16<br>FMS<16   | 26,17                       | 27    | 18  | 35  | 6,3  | 30        |      |
| Suma objawów<br>Total symptoms                        | UU≥16<br>LL≥16   | 101,60                      | 102   | 77  | 134 | 14,6 | ,2        | ns   |
|   | UU<16<br>LL<16   | 102,91                      | 105   | 76  | 117 | 12,0 | 24        |      |

p – wartość dokładna dwustronnego prawdopodobieństwa testowego; ns – brak istotności statystycznej; t – wartość testu t-Studenta dla zmiennych niezależnych; df – liczba stopni swobody; MED – mediana; MIN – wartość najmniejsza; MAX – wartość największa; SD – odchylenie standardowe; LZK – Liczba Zaliczonych Kategorii; PPMZ – Próby Przeprowadzone do Momentu Zaliczenia I Kategorii; PUN – Porażka w Utrzymaniu Nastawienia; UU – Uczenie się Uczenia  
p – precise value of bilateral test probability; ns – lack of statistical significance; t – Student's t-test for independent variables; df – degrees of freedom; MED – median; MIN – minimum value; MAX – maximum value; SD – standard deviation; NCC – Number of Categories Completed; TTCFC – Trials to Complete First Category; FMS – Failure to Maintain Set; LL – Learning to Learn

Tabela 2. Porównanie przeciętnych wyników PANSS w grupach z niskimi (<16. centyla) oraz z przeciętnymi i wysokimi (≥16. centylowi) wynikami wskaźników LZK, PPMZ, PUN i UU (WCST) przed leczeniem; dla zmiennych o rozkładzie normalnym  
Table 2. Comparison of average PANSS results in groups with low (<16<sup>th</sup> centile) and with average and high (≥16<sup>th</sup> centile) results of NCC, TTCFC, FMS and LL (WCST) before treatment; for normal distribution variables

| Zmienna<br>Variable                             | Grupa<br>Group   | Średnia<br>Average value | MED | MIN | MAX | SD  | t<br>(df) | p  |
|---|--|--------------------------|-----|-----|-----|-----|-----------|----|
| PANSS przed leczeniem<br>PANSS before treatment | Wyniki WCST przed leczeniem:<br>niskie (<16. centyla), przeciętne i wysokie (≥16. centylowi)<br>Results of WCST Before treatment:<br>low (<16 <sup>th</sup> centile), average and high (≥16 <sup>th</sup> centile) |                          |     |     |     |     |           |    |
| Objawy pozytywne<br>Positive symptom            | UU≥16<br>LL≥16   | 27,00                    | 28  | 16  | 35  | 5,7 | -9        | ns |
|   | UU<16<br>LL<16   | 24,82                    | 26  | 14  | 33  | 6,4 | 24        |    |
| Objawy negatywne<br>Negative symptoms           | UU≥16<br>LL≥16   | 22,07                    | 21  | 16  | 31  | 4,7 | 1,7       | ns |
|   | UU<16<br>LL<16   | 25,82                    | 26  | 16  | 39  | 6,0 | 24        |    |
| Objawy ogólne<br>General symptoms               | UU≥16<br>LL≥16   | 52,53                    | 52  | 40  | 69  | 7,9 | -0,08     | ns |
|   | UU<16<br>LL<16   | 52,27                    | 52  | 42  | 68  | 7,8 | 24        |    |

p – wartość dokładna dwustronnego prawdopodobieństwa testowego; ns – brak istotności statystycznej; t – wartość testu t-Studenta dla zmiennych niezależnych; df – liczba stopni swobody; MED – mediana; MIN – wartość najmniejsza; MAX – wartość największa; SD – odchylenie standardowe; LZK – Liczba Zaliczonych Kategorii; PPMZ – Próby Przeprowadzone do Momentu Zaliczenia I Kategorii; PUN – Porażka w Utrzymaniu Nastawienia; UU – Uczenie się Ucznia  
p – precise value of bilateral test probability; ns – lack of statistical significance; t – Student's t-test for independent variables; df – degrees of freedom; MED – median; MIN – minimum value; MAX – maximum value; SD – standard deviation; NCC – Number of Categories Completed; TTCFC – Trials to Complete First Category; FMS – Failure to Maintain Set; LL – Learning to Learn

Tabela 2. Porównanie przeciętnych wyników PANSS w grupach z niskimi (<16. centyla) oraz z przeciętnymi i wysokimi (≥16. centylowi) wynikami wskaźników LZK, PPMZ, PUN i UU (WCST) przed leczeniem; dla zmiennych o rozkładzie normalnym (cd.)

Table 2. Comparison of average PANSS results in groups with low (<16<sup>th</sup> centile) and with average and high (≥16<sup>th</sup> centile) results of NCC, TTCFC, FMS and LL (WCST) before treatment; for normal distribution variables (cont.)

CSK w Łodzi oraz oddziałach psychiatrycznych Szpitala im. Babińskiego w Łodzi.

Grupa obejmowała 20 mężczyzn i 12 kobiet, stanowiących odpowiednio 62,5% i 37,5% badanych.

Szczegółowe kryteria włączenia do badania były następujące:

1. rozpoznanie schizofrenii zgodnie z kryteriami ICD-10;

The group consisted of 20 men and 12 women, who constituted respectively 62.5% and 37.5% of the subjects.

Detailed criteria of inclusion into the study:

1. diagnosis of schizophrenia according to ICD-10 criteria;
2. age – completed 18 years;
3. the first episode of the disease;

| Zmienna<br>Variable                             | Grupa<br>Group  | Średnia<br>Average value | MED  | MIN | MAX | SD  | U    | Z  | p  |
|---|---|--------------------------|------|-----|-----|-----|------|----|----|
| PANSS przed leczeniem<br>PANSS before treatment | Wyniki WCST przed leczeniem:<br>niskie (<16. centyla), przeciętne i wysokie (≥16. centylowi)<br>Results of WCST before treatment: low (<16 <sup>th</sup> centile), average and high (≥16 <sup>th</sup> centile) |                          |      |     |     |     |      |    |    |
| Objawy negatywne<br>Negative symptoms           | PUN≥16<br>FMS≥16  | 23,40                    | 24,5 | 16  | 31  | 5,0 | 66,5 | ,5 | ns |
|   | PUN<16<br>FMS<16  | 24,50                    | 23   | 18  | 39  | 7,4 |      |    |    |
| Objawy ogólne<br>General symptoms               | PUN≥16<br>FMS≥16  | 51,95                    | 52,5 | 40  | 69  | 8,4 | 73,0 | ,2 | ns |
|   | PUN<16<br>FMS<16  | 54,00                    | 52   | 50  | 60  | 4,7 |      |    |    |

p – wartość dokładna dwustronnego prawdopodobieństwa testowego; ns – brak istotności statystycznej; U – wartość statystyki U testu Manna-Whitneya; Z – wartość standaryzowana rozkładu normalnego dla statystyki testu Manna-Whitneya; MED – mediana; MIN – wartość najmniejsza; MAX – wartość największa; SD – odchylenie standardowe; PUN – Porażka w Utrzymaniu Nastawienia

p – precise value of bilateral test probability; ns – lack of statistical significance; U – value of statistics U for Mann-Whitney test; Z – standardized value of normal distribution for Mann-Whitney statistics; MED – median; MIN – minimum value; MAX – maximum value; SD – standard deviation; FMS – Failure to Maintain Set

Tabela 3. Porównanie przeciętnych wyników PANSS w grupach z niskimi (<16. centyla) oraz z przeciętnymi i wysokimi (≥16. centylowi) wynikami wskaźnika PUN (WCST) przed leczeniem; dla zmiennych niespełniających założeń o normalności rozkładu

Table 3. Comparison of average results of PANSS in groups with low (<16<sup>th</sup> centile) and with average and high (≥16<sup>th</sup> centile) results of FMS index (WCST) before treatment; for variables which do not meet assumptions about the distribution's normality

| Zmienna<br>Variable | Średnia<br>Average value | Mediana<br>Median | MIN | MAX | SD   | CV % | Z     | p     |
|---------------------|--------------------------|-------------------|-----|-----|------|------|-------|-------|
| LBO 1<br>TNE 1      | 86,44                    | 82                | 55  | 121 | 19,7 | 23   | 3,516 | <,001 |
| LBO 2<br>TNE 2      | 94,81                    | 97                | 55  | 125 | 21,1 | 22   |       |       |
| PBP 1<br>PPE 1      | 83,00                    | 80                | 55  | 133 | 23,2 | 28   | 3,941 | <,001 |
| PBP 2<br>PPE 2      | 97,31                    | 92,5              | 55  | 145 | 27,8 | 29   |       |       |
| PODP 1<br>PCLR 1    | 86,22                    | 82                | 55  | 122 | 19,8 | 23   | 3,63  | <,001 |
| PODP 2<br>PCLR 2    | 94,81                    | 98                | 55  | 125 | 21,1 | 22   |       |       |
| PBNP 1<br>NPE 1     | 95,53                    | 96                | 55  | 144 | 17,4 | 18   | 1,177 | ns    |
| PBNP 2<br>NPE 2     | 98,06                    | 101,5             | 62  | 145 | 17,1 | 17   |       |       |
| TMT B 1             | 52,28                    | 51                | 43  | 77  | 7,4  | 14   | 3,98  | <,001 |
| TMT B 2             | 47,25                    | 46                | 35  | 61  | 6,4  | 14   |       |       |
| POW C 1             | 6,00                     | 6                 | 3   | 10  | 2,1  | 36   | 3,318 | <,001 |
| POW C 2             | 6,97                     | 6                 | 3   | 12  | 2,6  | 38   |       |       |

Z – wartość standaryzowana rozkładu normalnego dla statystyki testu Wilcoxon; CV % – współczynnik zmienności; p – wartość dokładna dwustronnego prawdopodobieństwa testowego; ns – brak istotności statystycznej; MIN – wartość najmniejsza; MAX – wartość największa; SD – odchylenie standardowe; LBO 1 – Liczba Błędów Ogółem przed leczeniem; LBO 2 – po leczeniu; PBP 1 – Procent Błędów Perseweracyjnych przed leczeniem; PBP 2 – po leczeniu; PBNP 1 – Procent Błędów Nieperseweracyjnych przed leczeniem; PBNP 2 – po leczeniu; PODP 1 – Procent Odpowiedzi Pojęciowych przed leczeniem; PODP 2 – po leczeniu; TMT B 1 – Test Łączenia Punktów B przed leczeniem; TMT B 2 – po leczeniu; POW C 1 – Powtarzanie Cyfr wspak przed leczeniem; POW C 2 – po leczeniu  
Z – standardized value of normal distribution for Wilcoxon test statistics; CV % – coefficient of variability; p – precise value of bilateral test probability; ns – lack of statistical significance; MIN – minimum value; MAX – maximum value; SD – standard deviation; TNE 1 – Total Number of Errors before treatment; TNE 2 – Total Number of Errors after treatment; PPE 1 – Percent Perseverative Errors before treatment; PPE 2 – Percent Perseverative Errors after treatment; NPE 1 – Percent Non-perseverative Errors before treatment; NPE 2 – Percent Non-perseverative Errors after treatment; PCLR 1 – Percent Conceptual Level Responses before treatment; PCLR 2 – Percent Conceptual Level Responses after treatment; TMT B 1 – Trail Making Test B before treatment; TMT B 2 – after treatment; POW C 1 – Digit Span backward before treatment; POW C 2 – after treatment

Tabela 4. Porównanie wyników LBO, PBP, PODP, PBNP (WCST) oraz TMT B i Powtarzania Cyfr wspak przed leczeniem i po sześciu tygodniach leczenia przeciwpsychotycznego

Table 4. Comparison of the results of TNE, PPE, PCLR, NPE (WCST) as well as TMT B and Digit Span backward before treatment and after six weeks of antipsychotic treatment

2. ukończony 18. rok życia;
3. pierwszy epizod choroby;
4. brak wcześniejszego leczenia przeciwpsychotycznego.

Szczegółowe kryteria wyłączenia z badania to:

1. znaczne pobudzenie, uniemożliwiające wykonanie testów;
2. daltonizm;
3. czynne uzależnienie od alkoholu lub narkotyków;
4. intoksykacja substancjami psychoaktywnymi w ciągu ostatnich 3 miesięcy;
5. zmiana rozpoznania w trakcie hospitalizacji;
6. zmiana leku w trakcie kuracji.

#### NARZĘDZIA BADAWCZE

Pacjenci byli badani dwukrotnie: przed włączeniem leczenia i po sześciu tygodniach kuracji lekami przeciwpsychotycznymi, dawkowanymi według ogólnie obowiązujących zasad. Przyjęto następujące metody:

1. testy psychologiczne, oceniające funkcjonowanie pamięci operacyjnej:
  - 1.1. Test Sortowania Kart z Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test, WCST)<sup>(10)</sup>,
  - 1.2. Test Łączenia Punktów B (Trail Making Test B, TMT B)<sup>(11)</sup>,

4. lack of earlier antipsychotic treatment.

Detailed criteria of exclusion from the study:

1. considerable excitation, which makes it impossible to perform the tests;
2. daltonism;
3. active addiction to alcohol or narcotics;
4. intoxication by psychoactive substances within the past 3 months;
5. changed diagnosis during hospitalisation;
6. change of medicinal drug during the treatment.

#### RESEARCH TOOLS

The patients were examined twice: before inclusion of treatment and after six weeks of treatment with antipsychotics dosed according to generally mandatory principles.

The following methods were adopted:

1. psychological tests evaluating the functioning of working memory:
  - 1.1. Wisconsin Card Sorting Test, WCST<sup>(10)</sup>,
  - 1.2. Trail Making Test B, TMT B<sup>(11)</sup>,
  - 1.3. Digit Span backward<sup>(12)</sup> from Wechsler Intelligence Scale WAIS-R;

| Zmienna<br>Variable | Czas badania:<br>1 – przed leczeniem<br>2 – po leczeniu<br>Duration of study:<br>1 – before treatment<br>2 – after treatment | >16. centyla<br>n (frakcja)<br>>16 <sup>th</sup> centile<br>n (fraction) | ≤16. centylowi<br>n (frakcja)<br>≤16 <sup>th</sup> centile<br>n (fraction) | p  |
|---------------------|--|--|--|----|
| LZK<br>NCC          | 1  | 17 (0,53)  | 15 (0,47)  | ns |
|                     | 2  | 22 (0,69)  | 10 (0,31)  |    |
| PPMZ<br>TTCFC       | 1  | 16 (0,5)   | 16 (0,5)   | ns |
|                     | 2  | 20 (0,62)  | 12 (0,37)  |    |
| PUN<br>FMS          | 1  | 26 (0,81)  | 6 (0,19)   | ns |
|                     | 2  | 25 (0,78)  | 7 (0,22)   |    |
| UU<br>LL            | 1  | 15 (0,47)  | 11 (0,34)  | ns |
|                     | 2  | 19 (0,59)  | 6 (0,19)   |    |

p – wartość dokładna prawdopodobieństwa testowego, test dokładny Fishera; ns – brak istotności statystycznej; LZK 1 – Liczba Zaliczonych Kategorii przed leczeniem; LZK 2 – po leczeniu; PPMZ 1 – Próby Przeprowadzane do Momentu Zaliczenia Pierwszej Kategorii przed leczeniem; PPMZ 2 – po leczeniu; PUN 1 – Porażka w Utrzymaniu Nastawienia przed leczeniem; PUN 2 – po leczeniu; UU 1 – Uczenie się Ucznia przed leczeniem; UU 2 – po leczeniu  
p – precise value of test probability, precise Fisher's test; ns – lack of statistical significance; NCC 1 – Number of Categories Completed before treatment; NCC 2 – after treatment; TTCFC 1 – Trials to Complete First Category before treatment; TTCFC 2 – after treatment; FMS 1 – Failure to Maintain Set before treatment; FMS 2 – after treatment; LL 1 – Learning to Learn before treatment; LL 2 – after treatment

Tabela 5. Sprawność pamięci operacyjnej przed leczeniem i po sześciu tygodniach leczenia przeciwpsychotycznego; zmienne nominalne WCST (LZK, PPMZ, PUN, UU)

Table 5. Efficiency of working memory before treatment and after six weeks of antipsychotic treatment; nominal variables of WCST (NCC, TTCFC, FMS, LL)

- 1.3. Test Powtarzania Cyfr wstak ze Skali Inteligencji Wechslera WAIS-R (Digit Span backward)<sup>(12)</sup>;
  2. ocena stanu klinicznego – obecność i nasilenie poszczególnych grup objawów:
  - 2.1. Skala Zespołu Pozytywnego i Negatywnego (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)<sup>(13)</sup>.
- Wśród badanych 43,8% (14 osób) otrzymywało lek przeciwpsychotyczny I generacji (LPIG), a 56,2% (18 osób) – lek przeciwpsychotyczny II generacji (LPIIG). W grupie przyjmujących LPIG: 7 osobom podawano perazynę, 3 – sulpiryd, 2 – zulklo-pentyksol i 2 – flupentyksol. W grupie chorych przyjmujących LPIIG: 10 badanych otrzymywało olanzapinę, 5 – rysperydon

2. evaluation of clinical state – the presence and severity of respective groups of symptoms:
- 2.1. Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS<sup>(13)</sup>.  
Of the examined subjects 43.8% (14 persons) obtained a typical neuroleptic (TN), and 56.2% (18 persons) – new antipsychotic (NAP). In the group of those treated with TN: 7 subjects used perazine, 3 – sulpiride, 2 – zulklo-pentixol and 2 – flupentixol. In the group treated with NAP: 10 subjects were administered with olanzapine, 5 – risperidone and 3 – amisulpride. All the patients were treated with medium doses of medicines which did not exceed 600 mg of chlorpromazine/daily. The results for some WCST indices are expressed in interval scales of WCST, therefore

| Zmienna<br>Variable        | Średnia<br>Average value | Mediana<br>Median | MIN   | MAX | SD  | CV % | t  | df    | p  |       |
|----------------------------|--------------------------|-------------------|-------|-----|-----|------|----|-------|----|-------|
| PANSS CAŁK.<br>PANSS TOTAL | 1                        | 104,41            | 104   | 76  | 135 | 14,0 | 13 | 9,834 | 31 | <,001 |
| PANSS CAŁK.<br>PANSS TOTAL | 2                        | 68,91             | 71    | 46  | 92  | 13,2 | 19 |       |    |       |
| PANSS NEG.<br>PANSS NEG.   | 1                        | 24,97             | 24,50 | 16  | 39  | 6,0  | 24 | 5,665 | 31 | <,001 |
| PANSS NEG.<br>PANSS NEG.   | 2                        | 19,22             | 19,00 | 11  | 28  | 4,3  | 23 |       |    |       |

p – wartość dokładna dwustronnego prawdopodobieństwa testowego; df – liczba stopni swobody; t – wartość testu t-Studenta dla zmiennych zależnych; MIN – wartość najmniejsza; MAX – wartość największa; SD – odchylenie standardowe; CV % – współczynnik zmienności; SD – odchylenie standardowe; PANSS CAŁK. 1 – suma objawów skali PANSS przed leczeniem; PANSS CAŁK. 2 – po leczeniu; PANSS NEG. 1 – liczba objawów negatywnych PANSS przed leczeniem; PANSS NEG. 2 – po leczeniu  
p – positive value of bilateral test probability; df – degrees of freedom; t – value of Student's t-test for dependent variables; MIN – minimum value; MAX – maximum value; SD – standard deviation; CV % – coefficient of variability; SD – standard deviation; PANSS TOTAL 1 – total symptoms of PANSS scale before treatment; PANSS TOTAL 2 – after treatment; PANSS NEG. 1 – number of negative symptoms PANSS before treatment; PANSS NEG. 2 – after treatment

Tabela 6. Porównanie wyników PANSS – sumy objawów i objawów negatywnych przed leczeniem i po sześciu tygodniach kuracji lekami przeciwpsychotycznymi; zmienne spełniające założenie normalności rozkładów

Table 6. Comparison of PANSS results – total symptoms and negative symptoms before treatment and after six weeks of antipsychotic treatment; variables which meet the distributions normality assumption

| Zmienna<br>Variable |   | Średnia<br>Average value | Mediana<br>Median | MIN | MAX | SD  | CV % | Z    | p     |
|---------------------|---|--------------------------|-------------------|-----|-----|-----|------|------|-------|
| PANSS POS.          | 1 | 25,84                    | 25,8              | 14  | 35  | 5,6 | 22   | 4,94 | <,001 |
| PANSS POS.          | 2 | 14,06                    | 13,0              | 9   | 26  | 4,1 | 29   |      |       |
| PANSS GEN.          | 1 | 53,59                    | 54,5              | 40  | 70  | 8,0 | 15   | 4,62 | <,001 |
| PANSS GEN.          | 2 | 35,63                    | 34                | 22  | 63  | 8,7 | 24   |      |       |

Z – wartość standaryzowana rozkładu normalnego dla statystyki testu Wilcoxon; p – wartość dokładna dwustronnego prawdopodobieństwa testowego; MIN – wartość najmniejsza; MAX – wartość największa; SD – odchylenie standardowe; CV % – współczynnik zmienności; PANSS POS. 1 – liczba objawów pozytywnych skali PANSS przed leczeniem; PANSS POS. 2 – po leczeniu; PANSS GEN. 1 – liczba objawów ogólnych PANSS przed leczeniem; PANSS GEN. 2 – po leczeniu  
Z – standardized value of normal distribution for Wilcoxon test statistics; p – precise value of bilateral test probability; MIN – minimum value; MAX – maximum value; SD – standard deviation; CV % – coefficient of variability; SD – standard deviation; PANSS POS. 1 – number of positive symptoms of PANSS scale before treatment; PANSS POS. 2 – after treatment; PANSS GEN. 1 – number of general symptoms of PANSS before treatment; PANSS GEN. 2 – after treatment

Tabela 7. Porównanie wyników PANSS – liczby objawów pozytywnych i ogólnych przed leczeniem i po sześciu tygodniach kuracji lekami przeciwpsychotycznymi; zmienne niespełniające założenia normalności rozkładów

Table 7. Comparison of PANSS results – numbers of positive and general symptoms before treatment and after six weeks of antipsychotic treatment; variables which do not meet the distributions normality assumption

i 3 – amisulpryd. Wszyscy pacjenci byli leczeni umiarkowanymi dawkami leków, nieprzekraczającymi 600 mg chloropromazy/dobę. Wyniki dla niektórych wskaźników WCST wyrażają się w skalach przedziałowych WCST, stąd umieszczenie ich w odrębnych tabelach [Liczba Zaliczonych Kategorii (LZK), Próby Przeprowadzone do Momentu Zaliczenia Pierwszej Kategorii (PPMZ), Porażka w Utrzymaniu Nastawienia (PUN) oraz Uczenie się Uczenia (UU)].

## WYNIKI

Założono, że w okresie ostrych objawów funkcjonowanie pamięci operacyjnej u chorych na schizofrenię wcześniej nieleczonych jest uzależnione od stanu klinicznego, a zwłaszcza od rodzaju występujących objawów. W celu weryfikacji tej hipotezy skorelowano wyniki testów oceniających pamięć operacyjną (wskaźników WCST, TMT B i Powtórzenia Cyfr wspak) z sumą punktów w PANSS oraz szczegółowo – z punktacją w zakresie objawów pozytywnych, negatywnych oraz ogólnych (ogólnej symptomatyki psychiatrycznej, ang. *gen.*) tej skali przed włączeniem leczenia. W tabeli 1 przedstawiono korelacje między wartościami PANSS a wartościami TMT B, Powtórzenia Cyfr

they were presented in separate tables [Number of Categories Completed (NCC), Trials to Complete First Category (TTCFC), Failure to Maintain Set (FMS) and Learning to Learn (LL)].

## RESULTS

It has been assumed that during severe symptoms the functioning of working memory in schizophrenic patients who had not been treated before depends on the clinical state, especially on the type of occurring symptoms. To verify this hypothesis the results of the tests evaluating the working memory were correlated (indices of WCST, TMT B and Digit Span backward) with total scores in PANSS and in detail – with scores within positive, negative, and general symptoms of that scale before inclusion of treatment. Table 1 presents correlations between PANSS values and values of TMT B, Digit Span backward and standardized results of WCST. Tables 2 and 3 contain a comparison of PANSS in groups divided according to the obtained results of WCST – for indices the values of which are expressed in centile intervals.

It has been also assumed that after six weeks of antipsychotic treatment there is a significant improvement in the functioning

| Korelacje<br>Correlations  |             | Poprawa PANSS<br>PANSS improvement |                                       |                                       |                                   |
|--|-------------|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| Poprawa WCST<br>WCST improvement                                       |             | Suma objawów<br>Total symptoms     | Objawy pozytywne<br>Positive symptoms | Objawy negatywne<br>Negative symptoms | Objawy ogólne<br>General symptoms |
| Liczba Błędów Ogółem<br>Total Number of Errors                         | r (32)<br>p | ,333<br>ns                         | ,282<br>ns                            | ,364<br><,05                          | ,227<br>ns                        |
| Procent Błędów Perseweracyjnych<br>Percent Perseverative Errors        | r (32)<br>p | ,045<br>ns                         | ,148<br>ns                            | ,348<br>ns                            | -,042<br>ns                       |
| Procent Odpowiedzi Pojęciowych<br>Percent Conceptual Level Response    | r (32)<br>p | ,336<br>ns                         | ,248<br>ns                            | ,348<br>ns                            | ,256<br>ns                        |
| Procent Błędów Nieperseweracyjnych<br>Percent Non-perseverative Errors | r (32)<br>p | ,436<br><,05                       | ,356<br><,05                          | ,370<br><,05                          | ,349<br>,05                       |

r (32) – współczynnik korelacji Pearsona, w nawiasie podano liczbę korelowanych par obserwacji; p – wartość asymptotycznego dwustronnego prawdopodobieństwa testowego; ns – brak istotności statystycznej  
r (32) – Pearson correlation coefficient, in brackets – number of correlated observation pairs; p – value of asymptotic bilateral test probability; ns – lack of statistical significance

Tabela 8. Związek poprawy wyników w skali PANSS z poprawą wyników WCST (LBO, PBP, PODP, PBNP)

Table 8. Correlation between improvement of results on PANSS scale with improvement of results on WCST (TNE, PPE, PCLR, NPE)



| Zmienna<br>Variable                   | Grupa<br>Group                   |     | Średnia<br>Average value | MED  | MIN | MAX | SD   | U    | Z      | p    |
|---------------------------------------|----------------------------------|-----|--------------------------|------|-----|-----|------|------|--------|------|
| Poprawa PANSS<br>PANSS improvement    | Poprawa WCST<br>WCST improvement |     |                          |      |     |     |      |      |        |      |
| Suma objawów<br>Total symptoms        | LZK                              | Tak | 33,00                    | 42   | 12  | 45  | 18,2 | 52,5 | ,779   | ns   |
|                                       | NCC                              | Yes |                          |      |     |     |      |      |        |      |
|                                       | LZK                              | Nie | 31,15                    | 25   | -11 | 67  | 19,3 |      |        |      |
|                                       | NCC                              | No  |                          |      |     |     |      |      |        |      |
| Objawy pozytywne<br>Positive symptoms | LZK                              | Tak | 7,33                     | 5    | 2   | 15  | 6,8  | 45,0 | 1,172  | ns   |
|                                       | NCC                              | Yes |                          |      |     |     |      |      |        |      |
|                                       | LZK                              | Nie | 12,10                    | 11   | 2   | 26  | 6,5  |      |        |      |
|                                       | NCC                              | No  |                          |      |     |     |      |      |        |      |
| Objawy negatywne<br>Negative symptoms | LZK                              | Tak | 7,6                      | 8    | 1   | 14  | 6,5  | 25,0 | -2,2   | <,05 |
|                                       | NCC                              | Yes |                          |      |     |     |      |      |        |      |
|                                       | LZK                              | Nie | 3,85                     | 4    | -4  | 14  | 4,6  |      |        |      |
|                                       | NCC                              | No  |                          |      |     |     |      |      |        |      |
| Objawy ogólne<br>General symptoms     | LZK                              | Tak | 18,00                    | 22   | 9   | 23  | 7,8  | 51,5 | ,831   | ns   |
|                                       | NCC                              | Yes |                          |      |     |     |      |      |        |      |
|                                       | LZK                              | Nie | 15,20                    | 13,5 | -19 | 39  | 13   |      |        |      |
|                                       | NCC                              | No  |                          |      |     |     |      |      |        |      |
| Suma objawów<br>Total symptoms        | PPMZ                             | Tak | 46,33                    | 49   | 12  | 67  | 19,1 | 37   | 2,57   | <,01 |
|                                       | TTCFC                            | Yes |                          |      |     |     |      |      |        |      |
|                                       | PPMZ                             | Nie | 26,11                    | 23   | -11 | 58  | 16,1 |      |        |      |
|                                       | TTCFC                            | No  |                          |      |     |     |      |      |        |      |
| Objawy pozytywne<br>Positive symptoms | PPMZ                             | Tak | 14,00                    | 16,5 | 2   | 26  | 8,9  | 60   | 1,572  | ns   |
|                                       | TTCFC                            | Yes |                          |      | 2   |     |      |      |        |      |
|                                       | PPMZ                             | Nie | 10,58                    | 10   | 2   | 19  | 5,6  |      |        |      |
|                                       | TTCFC                            | No  |                          |      | 2   |     |      |      |        |      |
| Objawy negatywne<br>Negative symptoms | PPMZ                             | Tak | 7,50                     | 9    | 1   | 14  | 5,3  | 45   | -2,227 | <,05 |
|                                       | TTCFC                            | Yes |                          |      |     |     |      |      |        |      |
|                                       | PPMZ                             | Nie | 3,23                     | 4    | -4  | 14  | 4,4  |      |        |      |
|                                       | TTCFC                            | No  |                          |      |     |     |      |      |        |      |
| Objawy ogólne<br>General symptoms     | PPMZ                             | Tak | 24,83                    | 24,5 | 9   | 39  | 9,9  | 32   | 2,788  | <,01 |
|                                       | TTCFC                            | Yes |                          |      |     |     |      |      |        |      |
|                                       | PPMZ                             | Nie | 12,29                    | 12   | -19 | 36  | 11,6 |      |        |      |
|                                       | TTCFC                            | No  |                          |      |     |     |      |      |        |      |

U – wartość statystyki U testu Manna-Whitneya; p – wartość dokładna dwustronnego prawdopodobieństwa testowego; ns – brak istotności statystycznej; Z – wartość standaryzowana rozkładu normalnego dla statystyki testu Manna-Whitneya; MED – mediana; MIN – wartość najmniejsza; MAX – wartość największa; SD – odchylenie standardowe; LZK Tak/LZK Nie – podgrupy Liczba Zaliczonych Kategorii z poprawą i bez poprawy; PPMZ Tak/PPMZ Nie – podgrupy Próby do Momentu Zaliczenia Pierwszej Kategorii z poprawą i bez poprawy

U – value of U statistics of Mann-Whitney test; p – precise value of bilateral test probability; ns – lack of statistical significance; Z – standardized value of normal distribution for Mann-Whitney test statistics; MED – median; MIN – minimum value; MAX – maximum value; SD – standard deviation; NCC Yes/NCC No – subgroups Number of Categories Completed with improvement and without improvement; TTCFC Yes/TTCFC No – subgroups Trials to Complete First Category with improvement and without improvement

Tabela 9. Porównanie przeciętnych wartości poprawy PANSS w grupach pacjentów, którzy uzyskali poprawę i nie uzyskali poprawy w zakresie LZK i PPMZ (WCST)

Table 9. Comparison of average values of PANSS improvement in groups of patients who reached or did not reach improvement within NCC and TTCFC (WCST)

wspak i wynikami standaryzowanymi WCST. Tabele 2 i 3 zawierają porównanie PANSS w grupach podzielonych ze względu na uzyskane wyniki WCST – dla wskaźników, których wartości wyrażone są w przedziałach centylowych.

Założono również, że po sześciu tygodniach leczenia przeciwpsychotycznego następuje znamienna poprawa funkcjonowania pamięci operacyjnej oraz istotne zmniejszenie liczby objawów schizofrenii. W celu weryfikacji tej hipotezy porównano wyniki WCST, TMT B oraz Powtarzania Cyfr wspak (POW C) na początku i po sześciu tygodniach terapii. W tabelach 4 i 5 umieszczono wyniki WCST, TMT B i POW C uzyskane przed leczeniem i po jego zakończeniu.

Porównano także wyniki podskal PANSS przed leczeniem i po sześciu tygodniach terapii przeciwpsychotycznej. Tabela 6 zawiera wyniki objawów negatywnych i sumy objawów PANSS,

of working memory and significant decrease in the number of schizophrenic symptoms. To verify this hypothesis, results of WCST, TMT B and Digit Span backward (POW C) were compared at the beginning and after six weeks of treatment. Tables 4 and 5 present the results of WCST, TMT B and POW C obtained before and after treatment.

Furthermore, the results of PANSS subscales before and after the six-weeks' antipsychotic treatment were compared. Table 6 presents the results of negative symptoms and total symptoms of PANSS, whereas table 7 presents the results of positive and general symptoms. After six weeks of treatment, a significant decrease of all subscales of PANSS was observed – total symptoms and positive, negative and general symptoms.

It has been assumed that changes in working memory are associated with changes in mental state. To verify this hypothesis,

| Zmienna<br>Variable                   | Grupa<br>Group                   |                  | Średnia<br>Average<br>value | MED  | MIN  | MAX | SD   | CV % | U    | Z     | p  |
|---------------------------------------|----------------------------------|------------------|-----------------------------|------|------|-----|------|------|------|-------|----|
| Poprawa PANSS<br>PANSS improvement    | Poprawa WCST<br>WCST improvement |                  |                             |      |      |     |      |      |      |       |    |
| Suma objawów<br>Total symptoms        | PUN                              | Tak              | 42,00                       | 45   | 24   | 53  | 10,8 | 26   | 47   | 1,065 | ns |
|                                       | FMS<br>PUN<br>FMS                | Yes<br>Nie<br>No | 28,44                       | 22   | -11  | 67  | 19,7 | 69   |      |       |    |
| Objawy pozytywne<br>Positive symptoms | PUN                              | Tak              | 14,80                       | 15   | 5    | 26  | 7,7  | 52   | 51,5 | ,833  | ns |
|                                       | FMS<br>PUN<br>FMS                | Yes<br>Nie<br>No | 10,55                       | 9,5  | 2    | 19  | 6,2  | 59   |      |       |    |
| Objawy negatywne<br>Negative symptoms | PUN                              | Tak              | 5,8                         | 6    | 0,0  | 14  | 5,6  | 98   | 64,5 | ,156  | ns |
|                                       | FMS<br>PUN<br>FMS                | Yes<br>Nie<br>No | 3,94                        | 4    | -4,0 | 14  | 4,8  | 122  |      |       |    |
| Objawy ogólne<br>General symptoms     | PUN                              | Tak              | 21,4                        | 23   | 13   | 26  | 4,9  | 23   | 45,0 | 1,169 | ns |
|                                       | FMS<br>PUN<br>FMS                | Yes<br>Nie<br>No | 13,94                       | 12   | -19  | 39  | 13,3 | 96   |      |       |    |
| Suma objawów<br>Total symptoms        | UU                               | Tak              | 26,4                        | 23   | 12   | 42  | 12,0 | 45   | 33,5 | ,858  | ns |
|                                       | LL<br>UU<br>LL                   | Yes<br>Nie<br>No | 32,7                        | 29,5 | -11  | 67  | 20,4 | 62   |      |       |    |
| Objawy pozytywne<br>Positive symptoms | UU                               | Tak              | 7,4                         | 6,0  | 2    | 16  | 5,2  | 71   | 22,5 | 1,682 | ns |
|                                       | LL<br>UU<br>LL                   | Yes<br>Nie<br>No | 12,61                       | 13,0 | 2    | 26  | 6,6  | 53   |      |       |    |
| Objawy negatywne<br>Negative symptoms | UU                               | Tak              | 5,0                         | 4,0  | 1,0  | 14  | 5,3  | 107  | 42   | ,225  | ns |
|                                       | LL<br>UU<br>LL                   | Yes<br>Nie<br>No | 4,16                        | 4,5  | -4,0 | 14  | 4,9  | 119  |      |       |    |
| Objawy ogólne<br>General symptoms     | UU                               | Tak              | 14,00                       | 10,0 | 9,0  | 23  | 6,2  | 44   | 36   | ,672  | ns |
|                                       | LL<br>UU<br>LL                   | Yes<br>Nie<br>No | 16,00                       | 15,5 | -19  | 39  | 13,7 | 86   |      |       |    |

U – wartość statystyki U testu Manna-Whitneya; ns – brak istotności statystycznej; Z – wartość standaryzowana rozkładu normalnego dla statystyki testu Manna-Whitneya; p – wartość dokładna dwustronnego prawdopodobieństwa testowego; CV % – współczynnik zmienności; MED – mediana; MIN – wartość najmniejsza; MAX – wartość największa; SD – odchylenie standardowe; PUN Tak/ PUN Nie – podgrupy Porażka w Utrzymaniu Nastawienia z poprawą i bez poprawy; UU Tak/ UU Nie – podgrupy Uczenie się Uczenia z poprawą i bez poprawy

U – value of statistics U for Mann-Whitney test; ns – lack of statistical significance; Z – standardized value of normal distribution for Mann-Whitney test statistics; p – precise value of bilateral test probability; CV % – coefficient of variability; MED – median; MIN – minimum value; MAX – maximum value; SD – standard deviation; FMS Yes/ FMS No – subgroups Failure to Maintain Set with improvement and without improvement; LL Yes/ LL No – subgroups Learning to Learn with improvement and without improvement

Tabela 10. Porównanie przeciętnych wartości poprawy PANSS w grupach pacjentów, którzy uzyskali poprawę i nie uzyskali poprawy w zakresie PUN i UU (WCST)

Table 10. Comparison of average values of PANSS improvement in groups of patients who reached or did not reach improvement within FMS and LL (WCST)

natomiast w tabeli 7 przedstawiono wyniki objawów pozytywnych i ogólnych. Po sześciu tygodniach leczenia obserwowano istotne obniżenie wszystkich podskal PANSS – sumy objawów oraz objawów pozytywnych, negatywnych i ogólnych.

Założono, że zmiany w zakresie pamięci operacyjnej są związane ze zmianami stanu psychicznego. Aby zweryfikować tę hipotezę, obliczono różnice pomiędzy wartościami zmiennych opisujących funkcjonowanie pamięci operacyjnej i nasilenie psychozy przed leczeniem i w sześć tygodni od jego włączenia. Korelowano uzyskane w ten sposób wskaźniki poprawy pamięci operacyjnej z wynikami poprawy w zakresie nasilenia objawów psychozy. Wyniki korelacji między poprawą PANSS a zmiennymi ilościowymi WCST przedstawiono w tabeli 8.

W celu oceny zależności pomiędzy poprawą PANSS a poprawą w zakresie zmiennych porządkowych WCST (LZK, PPMZ,

differences were calculated between the values of variables describing the functioning of working memory and increase in psychosis before treatment and six weeks after its inclusion. The indices of the improvement of working memory obtained in this way were correlated with the results of the improvement within increased psychosis symptoms. The results of the correlation between the improvement in PANSS and quantitative variables of WCST are presented in table 8.

To evaluate the correlation between the improvement of PANSS and the improvement within the ordinal variables of WCST (NCC, TTCFC, FMS, LL) the patients were assigned to category "Improvement – Yes", if the difference between the second and the first measurement pointed to an advantageous change by at least one category. If no change of the category was observed or if the result was deteriorated, the patients

| Korelacje<br><i>Correlations</i>  |               | Poprawa PANSS<br><i>PANSS improvement</i> |  |  |  |
|---|---------------|---|--|--|--|
| Poprawa<br><i>Improvement</i>   |               | Suma objawów<br><i>Total symptoms</i>     | Objawy pozytywne<br><i>Positive symptoms</i> | Objawy negatywne<br><i>Negative symptoms</i> | Objawy ogólne<br><i>General symptoms</i> |
| Test Łączenia Punktów B<br><i>Trail Making Test B</i>   | rho (32)<br>p | ,333<br>ns                                | ,301<br>ns                                   | ,285<br>ns                                   | ,246<br>ns                               |
| Powtarzanie Cyfr wstak<br><i>Digit Span backward</i>  | rho (32)<br>p | ,08<br>ns                                 | ,057<br>ns                                   | ,068<br>ns                                   | ,074<br>ns                               |
| rho (32) – współczynnik korelacji rang Spearmana, w nawiasie podano liczbę korelowanych par obserwacji; p – wartość dwustronnego asymptotycznego prawdopodobieństwa testowego, ns – brak istotności statystycznej<br>rho (32) – Spearman correlation coefficient, in brackets – number of correlated observation pairs; p – value of bilateral asymptotic test probability, ns – lack of statistical significance |               |   |  |  |  |

Tabela 11. Zależność pomiędzy poprawą TMT B i Powtarzaniem Cyfr wstak a poprawą PANSS  
Table 11. Correlation between improvement in TMT B with Digit Span backward and improvement in PANSS

PUN, UU) pacjentów klasyfikowano do kategorii „Poprawa – Tak”, jeśli różnica pomiędzy drugim a pierwszym pomiarem wskazywała na korzystną zmianę o przynajmniej jedną kategorię. Jeśli zmiany kategorii nie obserwowano lub jeżeli nastąpiło pogorszenie wyniku, pacjentów klasyfikowano do kategorii „Poprawa – Nie”. Oceniano następnie istotność różnic wartości poprawy PANSS w grupach: poprawa LZK, PPMZ, PUN i UU Tak/Nie. Wyniki przedstawiono w tabelach 9 i 10, a TMT B oraz Powtarzania Cyfr wstak – w tabeli 11.

## OMÓWIENIE

Stwierdzono, że w badanej grupie osób z pierwszym epizodem schizofrenii, przed rozpoczęciem farmakoterapii objawy negatywne korelowały dodatnio z deficytami pamięci operacyjnej oraz że poprawa jej funkcjonowania po leczeniu korelowała najsilniej z ustępowaniem objawów negatywnych i słabiej z wycofywaniem się pozostałych symptomów choroby. Podobne wyniki uzyskali Rund i wsp.<sup>(14)</sup> w badaniu z udziałem większej grupy chorych (56 osób) i po istotnie dłuższym okresie farmakoterapii (9 miesięcy). Wykazali oni, iż dysfunkcja pamięci operacyjnej u badanych korelowała z występowaniem objawów negatywnych, a nie pozytywnych zarówno przed włączeniem leczenia, jak i po dziewięciu miesiącach terapii lekami przeciwpsychotycznymi. Carter i wsp.<sup>(15)</sup> także zaobserwowali związek między funkcjonowaniem pamięci operacyjnej a objawami negatywnymi u pacjentów dotychczas nieleczonych. Z kolei Perlstein i wsp.<sup>(16)</sup> wykazali, iż w grupie 17 chorych leczonych KN w formie depot deficyt pamięci operacyjnej korelował ze stopniem dezorganizacji, ale nie z objawami negatywnymi. Na związek objawów negatywnych z pamięcią operacyjną wskazują również Greenwood i wsp.<sup>(17)</sup>, którzy ocenili umiejętności społeczne, funkcje wykonawcze i pamięć operacyjną 53 chorych na schizofrenię, w tym 23 z nasilonymi objawami negatywnymi. Ustalono, że pacjenci z nasilonymi objawami negatywnymi wykazywali większe zaburzenia pamięci operacyjnej oraz gorzej funkcjonowali społecznie w porównaniu z grupą osób z mniejszym natężeniem objawów negatywnych. Interesujące badanie, dowodzące związku pomiędzy funkcjonowaniem pamięci operacyjnej a objawami negatywnymi, jeszcze przed wystąpieniem pełnego obrazu psychozy, przeprowadził Wood i wsp.<sup>(18)</sup> Ocenie poddali oni grupę 38 osób z dużym ryzykiem wystąpienia schizofrenii (obciążeni genetycznie) oraz

were assigned to category “Improvement – No”. Subsequently the significance of differences in the value of PANSS improvement was evaluated in groups: improvement of NCC, TTCFC, FMS and LL Yes/No. The results are presented in tables 9 and 10, whereas TMT B and Digit Span backward – in table 11.

## DISCUSSION

It has been found out that in the examined group with the first episode of schizophrenia before the onset of pharmacotherapy the negative symptoms correlated positively with the working memory deficits and that the improvement of its functioning after treatment correlated most strongly with abatement of negative symptoms and weaker with abatement of other symptoms of the disease. Similar results were obtained by Rund et al.<sup>(14)</sup> in the study with participation of a larger group of patients (56 persons) and after a significantly longer period of pharmacotherapy (9 months). They found out that dysfunction of working memory in the patients correlated with the occurrence of negative symptoms, and not positive, both before inclusion of treatment and after nine months of antipsychotic therapy. Carter et al.<sup>(15)</sup> also observed a correlation between the functioning of working memory and negative symptoms in so far untreated patients.

On the other hand, Perlstein et al.<sup>(16)</sup> demonstrated that in the group of 17 patients treated with TN in depot form the working memory deficit correlated with the degree of disorganization, but not with negative symptoms. The correlation between negative symptoms and working memory was also indicated by Greenwood et al.<sup>(17)</sup>, who evaluated social adaptability, executory functions and working memory in 53 schizophrenic patients, of this 23 with severe negative symptoms. It was found out that the patients with severe negative symptoms exhibited higher working memory disorders and worse social functioning, as compared to the group with a lower severity of negative symptoms.

An interesting study which proves a correlation between the functioning of working memory and negative symptoms, before the occurrence of a complete image of psychosis, was carried out by Wood et al.<sup>(18)</sup> They evaluated a group of 38 subjects with a high risk of the occurrence of schizophrenia (genetically loaded) and 49 healthy volunteers. It appeared that

49 zdrowych ochotników. Okazało się, że badani z grupy ryzyka wykazywali znaczne zaburzenia funkcjonowania pamięci operacyjnej, a ponadto stopień dysfunkcji pamięci operacyjnej korelował dodatnio z nasileniem objawów negatywnych po ujawnieniu się choroby, co zdaniem autorów oznacza, że deficyt pamięci operacyjnej może być zwiastunem wystąpienia psychozy.

Związek objawów negatywnych z dysfunkcją pamięci operacyjnej potwierdziły również wyniki badań Camerona i wsp.<sup>(19)</sup>, którzy dowiedli, że w grupie 52 chorych na schizofrenię leczonych ambulatoryjnie deficyty pamięci operacyjnej korelowały dodatnio z nasileniem dezorganizacji oraz punktacją w zakresie objawów negatywnych. Nie wykazano natomiast korelacji z objawami pozytywnymi. Zależność między objawami negatywnymi a dysfunkcją pamięci operacyjnej została także potwierdzona u pacjentów przewlekle chorujących na schizofrenię. Wyniki badania przeprowadzonego przez Pantelisa i wsp.<sup>(5)</sup> wykazały, że w grupie 54 hospitalizowanych pacjentów z przewlekłą schizofrenią deficyty pamięci operacyjnej towarzyszyły objawom negatywnym choroby.

Interesująca obserwacja dotyczy niezależności objawów pozytywnych od dysfunkcji pamięci operacyjnej. Do lat 90. uważano, że urojenia i omamy znacznie bardziej zakłócają proces dokonywania operacji mentalnych niż objawy negatywne. Choć obecnie uznaje się to stwierdzenie za nieprawdziwe, to jednak nie neguje się całkowicie wpływu objawów pozytywnych, co potwierdzają wyniki niektórych badań. Związek objawów pozytywnych z deficytami uwagi i pamięci bezpośredniej udowodnili Weinberger i Gallhofer<sup>(20)</sup>, a Gutiérrez i wsp.<sup>(21)</sup> w badaniu z udziałem 30 chorych na schizofrenię dowiedli, że im więcej objawów pozytywnych wykazywali pacjenci, tym gorszą punktację uzyskiwali w WCST.

Niewykluczone, że istnienie korelacji pomiędzy objawami negatywnymi i deficytem pamięci operacyjnej można wytłumaczyć wspólnym neuroanatomicznym podłożem obu grup objawów. Dodatkowo, jeśli odwołamy się do koncepcji Crowa<sup>(22)</sup> uwzględniającej dwa typy schizofrenii, rodzi się pytanie, czy objawy negatywne wraz z deficytami poznawczymi i opornością na leczenie nie stanowią odrębnego typu schizofrenii, całkowicie różnego od tego, w którym występują przede wszystkim lepiej reagujące na leczenie objawy pozytywne.

## WNIOSKI

1. U chorych wcześniej nieleczonych w okresie ostrych objawów schizofrenii dysfunkcja pamięci operacyjnej miała związek przede wszystkim z obecnością objawów negatywnych, w mniejszym stopniu z obecnością objawów ogólnych, ocenianych za pomocą PANSS.
2. Po sześciu tygodniach leczenia przeciwpsychotycznego u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii stwierdzono korzystną zmianę funkcjonowania pamięci operacyjnej oraz znaczącą poprawę stanu psychicznego, wyrażoną ustępowaniem w istotnym stopniu zarówno objawów pozytywnych, jak i negatywnych.
3. Korzystna zmiana funkcjonowania pamięci operacyjnej po sześciu tygodniach leczenia chorych z pierwszym epizodem

the subjects from the risk group exhibited considerable disorders in the functioning of working memory, besides the degree of the working memory dysfunction correlated positively with an increase in negative symptoms after the disease had become revealed, which in the authors' opinion means that the working memory deficit may predict the occurrence of psychosis.

A correlation between negative symptoms and the working memory dysfunction was also confirmed by the results of studies carried out by Cameron et al.<sup>(19)</sup> who proved that in the group of 52 schizophrenic outpatients the working memory deficits positively correlated with an increased disorganization and scores within negative symptoms. On the other hand, no correlation with positive symptoms was found. A correlation between negative symptoms and working memory dysfunction was also confirmed in patients with chronic schizophrenia. The results of the study carried out by Pantelis et al.<sup>(5)</sup> demonstrated that in the group of 54 hospitalised patients with chronic schizophrenia the working memory deficits were concomitant with negative symptoms of the disease.

An interesting observation refers to independence of positive symptoms from the working memory dysfunction. According to the opinions prevailing till the 90s, delusions and hallucinations disturbed much more the process of mental operations, as compared to negative symptoms. Although presently this statement is considered to be false, yet the effects of positive symptoms are not denied completely, as confirmed by the results of some studies. A correlation between positive symptoms and deficits of attention and direct memory was indicated by Weinberger and Gallhofer<sup>(20)</sup>, whereas Gutiérrez et al.<sup>(21)</sup> in a study, which involved 30 schizophrenic patients proved that the more positive symptoms were exhibited by the patients, the worse scores they obtained at WCST.

It is not out of the question to surmise that the existence of the correlation between negative symptoms and working memory deficit may be accounted for by a common neuroanatomical basis for both groups of symptoms. Additionally, referring to the concept of Crow<sup>(22)</sup>, involving two types of schizophrenia, a question arises whether or not negative symptoms with cognitive deficits and resistance to treatment constitute a separate type of schizophrenia, which is completely different than the one with mostly positive symptoms which react better to treatment.

## CONCLUSIONS

1. In previously untreated patients, during severe symptoms of schizophrenia the working memory dysfunction was mostly correlated with the presence of negative symptoms, to a lower degree – with the presence of general symptoms evaluated by PANSS.
2. After six weeks of antipsychotic treatment the patients with the first episode of schizophrenia exhibited an advantageous change in the functioning of working memory, along with a significant improvement in mental state, expressed by a considerable abatement of both positive and negative symptoms.

schizofrenii wiązała się z wycofywaniem się zarówno objawów pozytywnych, jak i negatywnych, lecz w największym stopniu korelowała z poprawą w zakresie objawów negatywnych.

Najważniejszym wnioskiem płynącym z przeprowadzonych badań jest stwierdzenie związku między zaburzeniami pamięci operacyjnej a obecnością i nasileniem objawów negatywnych przed leczeniem i po sześciu tygodniach farmakoterapii, niezależnie od rodzaju stosowanego leku przeciwpsychotycznego (LPIG lub LPIIG), co być może wskazuje na podobną etiologię tych objawów oraz odrębny podtyp schizofrenii (z dominującymi objawami negatywnymi i poznawczymi).

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

1. Baddeley A.: Pamięć. Poradnik użytkownika. Prószyński i S-ka, Warszawa 1998.
2. Borkowska A.: Ocena neuropsychologiczna. W: Bilikiewicz A., Puzyński S., Rybakowski J., Wciórka J. (red.): Psychiatria. Podstawy psychiatrii. Tom 1, Urban & Partner; Wrocław 2002: 539-550.
3. Maruszewski T.: Psychologia poznania. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Gdańsk 2002.
4. Rybakowski J.: Postępy w badaniach nad etiopatogenezą schizofrenii w latach dziewięćdziesiątych. Psychiatr. Pol. 1997; 31: 513-526.
5. Pantelis C., Stuart G.W., Nelson H.E. i wsp.: Spatial working memory deficits in schizophrenia: relationship with tardive dyskinesia and negative symptoms. Am. J. Psychiatry 2001; 158: 1276-1285.
6. Voruganti L.N., Heslegrave R.J., Awad A.G.: Neurocognitive correlates of positive and negative syndromes in schizophrenia. Can. J. Psychiatry 1997; 42: 1066-1071.
7. Berman I., Viegner B., Merson A. i wsp.: Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. Schizophr. Res. 1997; 25: 1-10.
8. Pawelczyk A., Pawelczyk T.: Metody neuropsychologicznej oceny deficytów poznawczych w schizofrenii – przegląd narzędzi oraz wybrane aspekty metodologiczne ich zastosowania. Psychiatr. Psychol. Klin. 2007; 7: 182-197.
9. Borkowska A., Rybakowski J.: Zaburzenia poznawcze w schizofrenii i chorobach afektywnych. Psychiatria 2004: 25-31.
10. Jaworowska A.: Test Sortowania Kart z Wisconsin WCST Roberta K. Heaton, Gordona J. Chelune'a, Jacka L. Tallaya, Gary'ego G. Kaya, Glenna Curtissa. Podręcznik. Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego, Warszawa 2002.
11. Reitan R.M., Tarshes E.L.: Differential effects of lateralized brain lesions on the Trail Making Test. J. Nerv. Ment. Dis. 1959; 129: 257-262.
12. Wechsler D.: Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised: WAIS-R. Manual. Psychological Corporation, New York 1981.
13. Kay S.R., Opler L.A., Fiszbein A.: Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Rating Manual. Social and Behavioral Sciences Documents, San Rafael 1987.
14. Rund B.R., Melle I., Friis S. i wsp.: Neurocognitive dysfunction in first-episode psychosis: correlates with symptoms, premorbid adjustment, and duration of untreated psychosis. Am. J. Psychiatry 2004; 161: 466-472.
15. Carter C., Robertson L., Nordahl T. i wsp.: Spatial working memory deficits and their relationship to negative symptoms in unmedicated schizophrenia patients. Biol. Psychiatry 1996; 40: 930-932.
16. Perlstein W.M., Carter C.S., Noll D.C., Cohen J.D.: Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. Am. J. Psychiatry 2001; 158: 1105-1113.
17. Greenwood K.E., Landau S., Wykes T.: Negative symptoms and specific cognitive impairments as combined targets for improved functional outcome within cognitive remediation therapy. Schizophr. Bull. 2005; 31: 910-921.
18. Wood S.J., Pantelis C., Proffitt T. i wsp.: Spatial working memory ability is a marker of risk-for-psychosis. Psychol. Med. 2003; 33: 1239-1247.
19. Cameron A.M., Oram J., Geffen G.M. i wsp.: Working memory correlates of three symptom clusters in schizophrenia. Psychiatry Res. 2002; 110: 49-61.
20. Weinberger D.R., Gallhofer B.: Cognitive function in schizophrenia. Int. Clin. Psychopharmacol. 1997; 12 suppl. 4: S29-S36.
21. Gutiérrez Rojas L., Molero Santos P., Ortuño Sánchez-Pedreño F.: Performance in WCST in patients with schizophrenia: influence of clinical variables in manual laterality. Actas Esp. Psiquiatr. 2005; 33: 173-179.
22. Crow T.J.: The two-syndrome concept: origins and current status. Schizophr. Bull. 1985; 11: 471-486.