

Wpływ klasycznych neuroleptyków oraz leków przeciwpsychotycznych II generacji na pamięć operacyjną chorych na schizofrenię

The effect of typical neuroleptics and new antipsychotics on working memory in schizophrenic patients

¹ II Klinika Psychiatryczna, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Centralny Szpital Kliniczny, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jolanta Rabe-Jabłońska

² I Klinika Psychiatryczna, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Centralny Szpital Kliniczny, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź. Kierownik: prof. dr hab. Iwona Kłoszewska

³ Zakład Psychologii Osobowości i Różnic Indywidualnych, Instytut Psychologii, Uniwersytet Łódzki, ul. Smugowa 10/12, 91-433 Łódź. Kierownik: prof. dr hab. Lucyna Golińska

Adres do korespondencji: Urszula M. Libera, II Klinika Psychiatryczna, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Centralny Szpital Kliniczny, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: 0 603 043 874

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

W literaturze istnieje wiele doniesień akcentujących przewagę leków przeciwpsychotycznych II generacji nad klasycznymi neuroleptykami w oddziaływaniu na procesy poznawcze u pacjentów ze schizofrenią. Jednak w ostatnich latach potwierdzono korzystny wpływ na pamięć operacyjną niewielkich dawek klasycznych neuroleptyków. Grzbietowo-boczna kora przedczołowa odpowiada za sprawne funkcjonowanie pamięci operacyjnej – procesu kluczowego w funkcjonowaniu poznawczym człowieka. Pamięć operacyjna odpowiada za włączanie napływających danych do aktualnie przetwarzanych, zapewnia elastyczność myślenia, a jej sprawne funkcjonowanie odzwierciedla się w funkcjonowaniu szkolnym i zawodowym pacjentów. **Cel:** Porównanie wpływu klasycznych neuroleptyków i leków przeciwpsychotycznych II generacji na pamięć operacyjną u leczonych ambulatoryjnie chorych na schizofrenię. Drugim celem była ocena korelacji wyników TMT B z rezultatami wskaźników WCST. **Materiał:** W badaniu wzięło udział 62 pacjentów leczonych ambulatoryjnie (niektórzy z nich byli właśnie wypisywani ze szpitala po osiągnięciu poprawy klinicznej) z powodu schizofrenii, którą rozpoznawano zgodnie z kryteriami ICD-10. Pacjenci zostali zakwalifikowani do dwóch 31-osobowych grup. Uczestników dobrano zgodnie z zasadą parowania pod względem wieku, płci, miejsca zamieszkania oraz poziomu wykształcenia. Jedna grupa pacjentów była leczona klasycznymi neuroleptykami, a druga lekami przeciwpsychotycznymi II generacji. **Metody:** WCST oraz TMT A i B. Oceniono korelację między rezultatami wersji B TMT a każdym z 7 wskaźników WCST. **Wyniki:** Pomędzy grupami nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w wartościach wskaźników WCST. **Wnioski:** Między chorymi leczonymi klasycznymi neuroleptykami i lekami przeciwpsychotycznymi II generacji nie stwierdzono różnic w zakresie sprawności pamięci operacyjnej.

Słowa kluczowe: schizofrenia, pamięć operacyjna, klasyczne neuroleptyki, leki przeciwpsychotyczne II generacji, TMT B, WCST

Summary

There are numerous reports on beneficial effects of new antipsychotics on the cognitive process in schizophrenic patients. Unlike, few studies concerning typical neuroleptics were undertaken. The dorsolateral prefrontal cortex is responsible for adequate functioning of working memory, which plays essential role in cognitive functioning. Working memory is associated with including new information into the actually processed data, plasticity of thinking and school and job functioning. **Purpose:** This study was undertaken to compare the influence of typical neuroleptics and new antipsychotics on working memory in schizophrenic outpatients. Furthermore,

we tried to establish, which of the WCST indices correlate with TMT B. **Material:** The study included 62 outpatients (some recently discharged from the hospital) with schizophrenia diagnosed according to the ICD-10 criteria. All patients were divided into two 31-subject groups. They were carefully matched in pairs according to age, gender, place of living, and level of education. The patients in one group were treated with typical neuroleptics and in the other with new antipsychotics. **Methods:** WCST and TMT (A and B version) were used. The correlation between the results of TMT B version and each of 7 WCST indices was evaluated. **Results:** No statistically significant difference was observed between the two groups in all WCST indices results. TMT results in both groups did not differ significantly, either. Only a weak negative correlation was recorded between TMT B version and the WCST index – Learning to Learn. **Conclusions:** The functioning of working memory in patients treated with typical neuroleptics or new antipsychotics was similar.

Key words: schizophrenia, working memory, typical neuroleptics, new antipsychotics, TMT B, WCST

WSTĘP

Wielowymiarowe modele schizofrenii akcentują rolę funkcji poznawczych jako odrębnego, ważnego czynnika spośród wymiarów: pozytywnego, negatywnego, depresyjnego/lękowego i pobudzenia⁽¹⁾. Zaburzenia funkcji poznawczych występują u około 90% chorych, są czynnikami pierwotnymi i pojawiają się różnie długo przed pierwszym epizodem psychotycznym. Największej degradacji ulega funkcjonowanie pamięci operacyjnej, uwagi – związane z deficytem bramkowania, funkcji wykonawczych, werbalnych i wzrokowo-przestrzennych⁽²⁾.

Pamięć operacyjna to proces poznawczy, który jest złożonym i elastycznym systemem zapewniającym krótkotrwałe przechowywanie i manipulowanie przetwarzanymi informacjami zgodnie z przyjętym celem. Ponadto odpowiada za prawidłowe włączanie informacji w zależności od wymogów sytuacji, krótkotrwałe przechowywanie informacji na temat kryteriów aktualnie wykonywanych czynności oraz za zdolności przełączania się na nowe zasady działania⁽³⁾. Poprzez wpływ na elastyczność myślenia pamięć operacyjna decyduje o możliwości adaptacji do nowych warunków otoczenia i bywa rozpatrywana jako wyznacznik inteligencji⁽⁴⁾.

Schizofrenia jest przez niektórych nazywana „chorobą pamięci operacyjnej”, ponieważ chorzy uzyskują w testach znacząco gorsze rezultaty w porównaniu z osobami zdrowymi⁽⁵⁻⁷⁾.

Istnieje wiele doniesień o niekorzystnym wpływie klasycznych neuroleptyków – KN na pamięć operacyjną u chorych na schizofrenię⁽⁸⁻¹⁰⁾. Przyczyn takiego oddziaływania upatrywano w wywoływaniu przez klasyczne neuroleptyki nasilonych objawów: popozapiramidowych – pogarszających szybkość motoryczną, uwagę i refleks podczas rozwiązywania testów, antycholinergicznymi – zakłócających funkcjonowanie pamięci i uczenie się oraz histaminowych – powodujących senność. Dodatkowo leki te wymagają antycholinergicznego leczenia korygującego, które może wtórnie zaburzać procesy poznawcze. Nadziej na poprawę w zakresie funkcji poznawczych i objawów negatywnych były atypowe leki przeciwpsychotyczne II generacji – LPIIG⁽¹¹⁾. Odpowie-

INTRODUCTION

The multidimensional models of schizophrenia emphasize the role of cognitive functions as a separate, important factor among the positive, negative, depressive/anxiety dimensions and stimulation⁽¹⁾. Cognitive function disorders occur in approx. 90% of patients, they are primary factors and occur differently long before the first psychotic episode. Mostly degraded is the functioning of working memory, attention, connected with the gate deficit, executive and verbal and visual-spatial functions⁽²⁾.

The working memory is a cognitive process, which is a complex and flexible system assuring short-term storage and manipulation of processed information pursuant to the assumed objective. Furthermore, it accounts for correct inclusion of information, depending on situational requirements, short-term storage of information on the criteria of currently performed activities and for the capabilities to switch to new operating principles⁽³⁾. Owing to the impact of thinking flexibility, the working memory determines the possibilities of adaptation to new environmental conditions and is sometimes considered as the intellectual determinant⁽⁴⁾.

Schizophrenia is sometimes called the “working memory disease”, because the patients obtain in tests significantly worse results, as compared to healthy subjects⁽⁵⁻⁷⁾.

There are numerous reports on adverse effects of typical neuroleptics^(TN) on schizophrenic patients' working memory⁽⁸⁻¹⁰⁾. The causes of such effects were searched for in inducing by typical neuroleptics enhanced symptoms: extrapyramidal – which deteriorate the motor performance, attention and reflex while solving the tests, anticholinergic – which disturb the functioning of memory and learning, as well as histaminic – which induce somnolence. Additionally, these drugs require anticholinergic treatment eliminating adverse symptoms, which may secondarily disturb cognitive processes. A hope for an improvement within cognitive functions and negative symptoms were new antipsychotics – NAP⁽¹¹⁾. Responsible for this was to be the mechanism of increasing the dopamine activity in frontal lobes, indicating *a priori* decrease of this activity in schizophrenic patients. The

działny za to miał być mechanizm zwiększania aktywności dopaminowej w płatach czołowych, gdzie pierwotnie występuje jej zmniejszenie u pacjentów ze schizofrenią. Korzystne działanie LPIIG na procesy poznawcze związane z blokowaniem receptorów zarówno dopaminergicznych, jak i serotonergiczych. Idealny wydawał się lek blokujący receptory D_2 w układzie mezolimbicznym i nasilający przekazywanie w układzie mezokortykalnym (kora przedczołowa)⁽¹²⁾. Risperidon, należący do tak zwanych antagonistów dopaminergiczno-serotonergiczych, najsilniej wiąże się z receptorem $5HT_{2A}$, a liczne badania wykazały jego pozytywny wpływ na funkcje poznawcze, w tym pamięć operacyjną^(13,14). Korzystny wpływ olanzapiny, wykazywany zwykle po kilku miesiącach terapii, wiązano z jej profilem receptorowym (powinowactwem do receptorów D_2 i D_4 oraz M_1 i M_5 w układzie mezolimbicznym), redukowaniem objawów wytwórczych i działaniem przeciwdepresyjnym^(15,16). Poprawę w zakresie pamięci operacyjnej odnotowano także po leczeniu kwetiapiną i ziprazidonem^(17,18). W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o korzystnym wpływie niewielkich dawek klasycznych neuroleptyków na pamięć operacyjną u chorych na schizofrenię. Porównania wpływu KN i LPIIG na funkcjonowanie pamięci operacyjnej dokonali Keefe i wsp., którzy oceniali działanie olanzapiny, risperidonu i haloperidolu po 52 tygodniach leczenia⁽¹⁹⁾. Stwierdzono poprawę we wszystkich grupach, przy czym nieco większą po leczeniu olanzapiną i risperidonem niż po leczeniu haloperidolem. Również Purdon i wsp. w wielośrodkowym badaniu z użyciem tych samych leków stwierdzili znaczący pozytywny wpływ olanzapiny w porównaniu z risperidonem i haloperidolem, ale nie odnotowali istotnych różnic w grupach leczonych haloperidolem i risperidonem⁽²⁰⁾.

Brak jednoznacznych danych na temat wpływu KN i LPIIG na funkcjonowanie pamięci operacyjnej u chorych na schizofrenię stał się inspiracją do przeprowadzenia niniejszego badania.

CELE BADAWCZE

Postawiono dwa cele badawcze:

1. Porównanie wpływu KN i LPIIG na funkcjonowanie pamięci operacyjnej pacjentów ze schizofrenią leczonych ambulatoryjnie.
2. Ustalenie, który wskaźnik Testu Sortowania Kart z Wisconsin najsilniej koreluje z Testem Łączenia Punktów B.

MATERIAŁ

W badaniu wzięło udział 62 chorych leczonych z powodu schizofrenii w łódzkich poradniach zdrowia psychicznego oraz wypisywanych z tym rozpoznaniem z oddziałów psychiatrycznych Centralnego Szpitala Klinicznego w Łodzi. Schizofrenię rozpoznawano zgodnie z kryteria-

advantageous effects of NAP on cognitive processes were associated with inhibition of both dopaminergic and serotonergic receptors. Ideal seemed to be the drug inhibiting D_2 receptors in the mesolimbic system and increasing the transmission in the mesocortical system (prefrontal cortex)⁽¹²⁾. Risperidone, belonging to the so called dopaminergic-serotonergic antagonists, most strongly binds with $5HT_{2A}$ receptor, and the results of numerous studies indicated its positive impact on cognitive functions, including the working memory^(13,14). Advantageous effects of olanzapine, exhibited usually after a few months of the therapy, were associated with its receptor profile (similarity to receptors D_2 and D_4 as well as M_1 and M_5 in the mesolimbic system), reduction of positive symptoms and antidepressive effects^(15,16). An improvement in working memory was also noted after quetiapine and ziprasidone treatment^(17,18). In recent years some reports appeared on advantageous effects of low doses of typical neuroleptics on the working memory in schizophrenic patients. A comparison of the effects of TN and NAP on the functioning of working memory was carried out by Keefe et al., who evaluated the effects of olanzapine, risperidone and haloperidol within 52 weeks of treatment⁽¹⁹⁾. An improvement was found in all groups, a bit higher after olanzapine and risperidone, as compared to haloperidol. Purdon et al. in a multicentre study using the same drugs also found out positive effects of olanzapine, as compared to risperidone and haloperidol, but they did not notice any significant differences in the groups treated with haloperidol and risperidone⁽²⁰⁾. The lack of explicit data on the effects of TN and NAP on the functioning of working memory in schizophrenic patients has become an inspiration for this study.

RESEARCH OBJECTIVES

Two research objectives have been posed:

1. Comparison of the effects of TN and NAP on the functioning of working memory in schizophrenic outpatients.
2. Establishing which index of the Wisconsin Card Sorting Test correlates most strongly with the Trail Making Test B – TMT B.

MATERIAL

Involved into the study were 62 patients treated for schizophrenia in mental health dispensaries in Łódź and discharged with such diagnosis from psychiatric wards, at the Central Clinical Hospital in Łódź. Schizophrenia was diagnosed according to the diagnostic criteria of ICD-10. The participants were assigned to two 31-subjects groups, standardised in view of the age, gender, residence place, and educational level. The independent variable differentiating the groups was the type of administered antipsychotic (NAP versus TN). This purpose

mi diagnostycznymi klasyfikacji ICD-10. Uczestnicy zostali przydzieleni do dwóch równolicznych 31-osobowych grup, ujednoliconych pod względem wieku, płci, miejsca zamieszkania, a także poziomu wykształcenia. Zmienną niezależną różnicującą obie grupy był rodzaj przyjmowanego leku przeciwpsychotycznego (LPIIG versus KN). Cel ten osiągnięto dzięki zastosowaniu metody parowania, polegającej na dobieraniu do osoby leczonej LPIIG osoby takiej samej płci, w tym samym wieku oraz z takim samym poziomem wykształcenia leczonej KN.

Średnia wieku w każdej grupie wynosiła blisko 43 i pół roku (odchylenie standardowe wynosiło 10,68). Najmłodszy uczestnik badania miał 23, a najstarszy 61 lat. W jednej i drugiej grupie znalazły się 24 kobiety i 7 mężczyzn. Wyróżniono 4 poziomy wykształcenia w każdej grupie: 4 osoby z wyższym wykształceniem, 15 ze średnim, wyższym nieukończonym lub policealnym, 9 z zasadniczym zawodowym lub średnim nieukończonym oraz 3 z podstawowym lub niższym. Wszyscy uczestnicy badania byli mieszkańcami dużego miasta. W grupie 31 pacjentów leczonych KN 8 osób przyjmowało haloperidol (26%), 2 osoby zyklopiksol (6%), 7 osób pernazynę (23%), 1 osoba trifluoperazynę (3%), 1 osoba chlorprotiksen (3%), 5 osób flupentyksol (16%), 4 osoby perfenazynę (13%) i 3 osoby flufenazynę (10%). W grupie pacjentów leczonych LPIIG 18 osób przyjmowało olanzapinę (58%), 5 osób risperidon (16%), 5 osób klopazapinę (16%) i 3 osoby kwetiapinę (10%).

Aby wykluczyć wpływ aktualnego stanu psychicznego na procesy poznawcze, zdecydowano o włączeniu do badań chorych, których stan kliniczny poprawił się o co najmniej 2 punkty w skali ogólnego wrażenia klinicznego (CGI). Do badania kwalifikowano pacjentów leczonych ambulatoryjnie, którzy samodzielnie funkcjonowali, co pośrednio wskazywało na utrzymującą się poprawę.

Badania przeprowadzono w okresie od czerwca do grudnia 2002 roku.

Na wykonanie powyższego badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

METODY

W pracy zastosowano Test Sortowania Kart Wisconsin (ang. *Wisconsin Card Sorting Test*, WCST) i Test Łączenia Punktów B (ang. *Trail Making Test B*, TMT B). Analizowano 7 czynników WCST: Liczbę Błędów Ogółem, Procent Błędów Perseweracyjnych, Błędy Nieperseweracyjne, Procent Odpowiedzi Pojęciowych, Liczbę Zaliczonych Kategorii, Porażkę w Utrzymaniu Nastawienia i Uczenie się Uczenia. Oceniając Test Łączenia Punktów, brano pod uwagę wersję A i B.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Analiza statystyczna została przeprowadzona przy użyciu programu Statistica 5.0 Pl. Do oceny istotności

was achieved owing to the used matching method, i.e. matching the NAP-treated person with the TN-treated one of the same gender, the same age, and the same educational level.

The average age in each group was approximately 43 and a half year (standard deviation reached 10.68). The youngest participant of the study was aged 23, whereas the oldest – 61. The groups consisted of 24 women and 7 men each. Each group was divided into 4 educational levels: 4 persons with higher education, 15 with secondary education, incomplete higher or postsecondary, 9 with basic vocational secondary, and 3 with completed primary school or lower. All participants of the study were inhabitants of a big town. Of 31 patients treated with TN 8 persons used haloperidol (26%), 2 persons zyklopiksol (6%), 7 persons pernazynę (23%), 1 person trifluoperazynę (3%), 1 person chlorprothixene (3%), 5 persons flupentixol (16%), 4 persons perphenazine (13%), and 3 persons fluphenazine (10%). In the group of patients treated with NAP, 18 used olanzapine (58%), 5 risperidone (16%), 5 clozapine (16%), and 3 quetiapine (10%). To exclude the impact of the current mental status on cognitive processes, a decision was made to include into the study those patients, whose clinical status was improved by at least 2 scores on the clinical general impression (CGI) scale. Qualified for the study were outpatients, who were functioning independently, which indirectly implied persisting improvement.

The studies were carried out during the period from June to December 2002.

A consent for this study was obtained from the Bioethical Committee, Medical University of Łódź.

METHODS

The study involved the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and Trail Making Test B (TMT B). Seven WCST factors were analysed: Total Number of Errors, Percent Perseverative Errors, Non-perseverative Errors, Percent Conceptual Level Responses, Number of Categories Completed, Failure to Maintain Set, and Learning to Learn. While evaluating the Trail Making Test, versions A and B were taken into consideration.

STATISTICAL ANALYSIS

The statistical analysis was carried out using the Statistica 5.0 Pl programme. The Student's t-test was used to evaluate the significance of differences between average values in the following categories: Total Number of Errors, Percent Perseverative Errors, Non-perseverative Errors, Percent Conceptual Level Responses within the Wisconsin Card Sorting Test. This test was also used to compare the results obtained by subjects of both groups in the Trail Making Test. Test Chi² was selected to determine the significance of differences in the following cat-

różnic między średnimi w kategoriach: Liczba Błędów Ogółem, Procent Błędów Perseweracyjnych, Błędy Nieperseweracyjne i Procent Odpowiedzi Pojęciowych Testu Sortowania Kart Wisconsin zastosowano test t-Studenta. Test ten wykorzystano także w celu porównania wyników uzyskanych przez badanych z obu grup w Teście Łączenia Punktów. Do określenia istotności różnic w kategoriach: Liczba Zaliczonych Kategorii, Porażka w Utrzymaniu Nastawienia oraz Uczenie się Uczenia wybrano test Chi², ponieważ wyniki tych kategorii były przedstawione w czterech przedziałach centylowych: >16., 6.-10., 2.-5. i ≤1. centyla.

W niniejszej pracy obliczono także korelacje między czasem wykonania wersji B Testu Łączenia Punktów a poszczególnymi kategoriami (wskaźnikami) Testu Sortowania Kart Wisconsin. Operacji tych dokonywano, obliczając współczynnik korelacji liniowej Pearsona przy założeniu, że poziom istotności statystycznej p nie może być niższy niż 0,05.

WYNIKI

Rezultaty poszczególnych wskaźników WCST kształtowały się na podobnym poziomie w obu badanych grupach. Chorzy przyjmujący LPIIG popełniali średnio tyle samo błędów co chorzy leczeni KN. Dane te dotyczą zarówno sumarycznej liczby błędów, jak i poszczególnych ich rodzajów, to jest błędów nieperseweracyjnych oraz perseweracyjnych. Między wynikami obu grup nie wykazano także statystycznie istotnych różnic we wskaźniku Procent Odpowiedzi Pojęciowych.

W tabeli 1 przedstawiono rozkład średnich dla czterech wskaźników Testu Sortowania Kart Wisconsin w porównywanych grupach.

egories: Number of Categories Completed, Failure to Maintain Set, and Learning to Learn, because the results of these categories were presented in four centile intervals: >16, 6-10, 2-5 i ≤1 centile.

This study calculated also the correlations between the performance time of the Trail Making Test B and respective categories (indices) of the Wisconsin Card Sorting Test. These operations were carried out by calculating the Pearson linear correlation coefficient, assuming that the statistical significance level p cannot be lower than 0.05.

RESULTS

The results of respective indices of WCST were on a similar level in both groups. The NAP using patients made on average the same number of errors as the patients treated with TN. The data refers to the total number of errors, as well as their individual types, i.e. non-perseverative and perseverative errors. No statistically significant differences between the results of both groups were shown in the index: Percent Conceptual Level Responses.

Table 1 presents the distribution of average values for four indices of the Wisconsin Card Sorting Test in compared groups.

The two groups did not differ in the values of the index: Failure to Maintain Set (chi²=1.099 at p=0.77733), and Learning to Learn (chi²=6.352 at p=0.27351). No statistically significant differences occurred between the groups at evaluation of the results of the index: Number of Categories Completed, which implies a similar degree of thinking flexibility while solving the WCST by patients treated with TN and NAP (chi²=1.477 at p=0.68754). Analysing the results obtained by the patients in TMT, the performance time of both versions of the test was

Wskaźniki WCST <i>WCST indices</i>	Średnia KN, centyle <i>Average TN, centiles</i>	Średnia LPIIG, centyle <i>Average NAP, centiles</i>	t	p
LBO TNE	23,3548	22,3548	0,25720	0,797902
PBP PPE	21,4839	22,9032	-0,31802	0,751571
BN NPE	30,2258	26,5806	0,60881	0,544948
POP PCLR	20,6452	17,0000	1,10714	0,272650

LBO – Liczba Błędów Ogółem; PBP – Procent Błędów Perseweracyjnych; BN – Błędy Nieperseweracyjne; POP – Procent Odpowiedzi Pojęciowych; Średnia KN – średnie wyniki leczonych KN w centylach; Średnia LPIIG – średnie wyniki leczonych LPIIG w centylach; t – różnice między średnimi wynikami obu grup; p – poziom istotności statystycznej (test t-Studenta).

TNE – Total Number of Errors; PPE – Percent Perseverative Errors; NPE – Non-perseverative Errors; PCLR – Percent Conceptual Level Responses; Average TN – average results of TN-treated patients in centiles; Average NAP – average results of NAP-treated patients in centiles; t – differences between average results of both groups; p – statistical significance level (Student's t-test).

Tabela 1. Rozkład średnich dla czterech wskaźników Testu Sortowania Kart Wisconsin w porównywanych grupach (chorych na schizofrenię leczonych KN i LPIIG)

Table 1. Distribution of average values for four indices in the Wisconsin Card Sorting Test in compared groups (schizophrenic patients treated with TN and NAP)

Obie grupy nie różniły się wartościami wskaźnika Porażka w Utrzymaniu Nastawienia ($\chi^2=1,099$ przy $p=0,77733$), Uczenie się Uczenia ($\chi^2=6,352$ przy $p=0,27351$). Między grupami nie występowały też istotne statystycznie różnice przy ocenie wyników wskaźnika Liczba Zaliczonych Kategorii, co przemawia za podobnym stopniem elastyczności myślenia podczas rozwiązywania WCST przez chorych leczonych KN i LPIIG ($\chi^2=1,477$ przy $p=0,68754$).

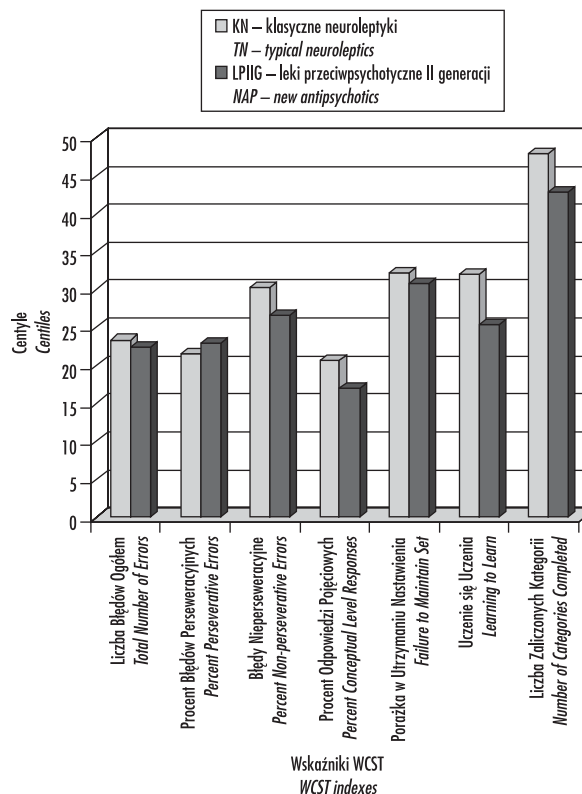
Analizując wyniki uzyskane przez badanych w TMT, porównano czas wykonania obu wersji testu w zależności od rodzaju stosowanego leku przeciwpsychotycznego. W przeprowadzonym badaniu pacjenci przyjmujący KN i LPIIG z podobną szybkością wykonali wersję A i B. W tabeli 2 zawarte są wyniki obrazujące czas wykonania przez badanych obu części Testu Łączenia Punktów – TMT.

Badanie korelacji pomiędzy analizowanymi wskaźnikami WCST a czasem wykonania części B TMT przez wszystkich badanych dowiodło słabej ujemnej korelacji pomiędzy czasem wykonania wersji B TMT a tylko jednym wskaźnikiem WCST – Uczenie się Uczenia. Dane te zawarto w tabeli 3.

OMÓWIENIE

W badaniu nie stwierdzono istotnych różnic funkcjonowania pamięci operacyjnej u leczonych ambulatoryjnie pacjentów ze schizofrenią przyjmujących KN i LPIIG, co pozostaje w sprzeczności z wynikami uzyskanymi przez niektórych badaczy^(10,17). Z kolei wyniki metaanalizy badań dotyczących wpływu neuroleptyków na procesy poznawcze, przeprowadzonej przez Goldberga i Weinbergera, potwierdziły znikomy wpływ leczenia przeciwpsychotycznego na pamięć operacyjną chorych⁽²¹⁾.

Oba stanowiska – o korzystniejszym i o podobnym wpływie LPIIG w porównaniu z KN na pamięć operacyjną – mają swoich zwolenników wśród naukowców, czego dowodem jest dyskusja na łamach czasopisma „Science” w lipcu 2000 roku, w której Aleman i de Haan przy-



Rys. 1. Porównanie wyników WCST w grupach KN i LPIIG
Fig. 1. Comparison of WCST results in TN and NAP groups

compared, depending on the type of applied antipsychotic. In this study, the patients who used TN and NAP performed versions A and B at a similar rate. Table 2 contains the results depicting the performance time of both parts of the Trail Making Test – TMT.

The study of the correlation between analysed indices of WCST and TMT B performance time by all patients proved a poor negative correlation between the TMT B performance time and only one index of WCST – Learning to Learn. The data is presented in table 3.

Test łączenia Punktów / Trail Making Test	Średnia tKN / Average tTN	Średnia tLPIIG / Average tNAP	t	p
Wersja A / Version A	61,8387	60,5806	0,31978	0,750243
Wersja B / Version B	65,6774	64,0968	0,33744	0,736959

Średnia tKN – średni czas wykonania testu w grupie leczonych KN; Średnia tLPIIG – średni czas wykonania testu w grupie leczonych LPIIG; t – różnice między średnimi; p – poziom istotności statystycznej (test t-Studenta).
Average tTN – average test performance time in TN group; Average tNAP – average test performance time in NAP group; t – differences between average values; p – statistical significance level (Student's t-test).

Tabela 2. Średni czas wykonania wersji A i B TMT przez obie grupy
Table 2. Average performance time of versions A and B TMT by both groups

toczyli dane o porównywalnym wpływie obu grup leków przeciwpsychotycznych na procesy poznawcze, w tym pamięć operacyjną⁽²²⁾. Głównym zarzutem kierowanym pod adresem KN było wywoływanie działania antycholinergicznego, którego jednak nie jest pozbawiony żaden LPIIG (przykładem choćby kłozapina czy olanzapina), podobnie jak i działania antyhistaminowego, mającego niekorzystnie wpływać na procesy poznawcze.

Drugim celem badania była ocena korelacji pomiędzy poszczególnymi wskaźnikami WCST a wersją B TMT. Otrzymane wyniki dowodzą jednak słabej ujemnej korelacji pomiędzy jednym wskaźnikiem WCST – Uczenie się Uczenia a czasem wykonania wersji B TMT, co wskazywałoby na to, że każde z tych narzędzi, poza pamięcią operacyjną, ocenia odmienne funkcje. Z badań Rybakowskiego i Borkowskiej wynika, że wskaźniki: Liczba Błędów Perseweracyjnych oraz Liczba Błędów Nieperseweracyjnych najlepiej oceniają pamięć operacyjną⁽⁹⁾, natomiast Gold i wsp. podają, że najczulszym wskaźnikiem odzwierciedlającym funkcjonowanie pamięci operacyjnej jest Liczba Zaliczonych Kategorii⁽²³⁾. Z kolei rezultaty niniejszego badania dowodzą, że sprawność pamięci operacyjnej najtrafniej ocenia wskaźnik WCST Uczenie się Uczenia, który informuje, z jaką skutecznością badany uczy się odkrywania kolejnych kategorii. Wynik ten potwierdzałby tezę, że sprawne przechowywanie i manipulowanie bodźcami podczas rozwiązywania testu poprawia skuteczność w dochodzeniu do poprawnych rozwiązań podczas kolejnych prób.

Obecnie istnieje wiele danych wskazujących na korzyści z podawania leków przeciwpsychotycznych II generacji, co nie oznacza, iż nie można stosować, w odpowiednich dawkach, klasycznych neuroleptyków. Wyniki badania zachęcają do brania pod uwagę innych czynników, poza lekami, mogących wpływać na pamięć operacyjną. Być może dużą rolę odgrywają tu czas trwania choroby, liczba nawrotów i zaostrzeń, postać kliniczna schizofrenii i stopień zmian strukturalnych oraz funkcjonalnych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, a także stosowane dawki leków. Wielość czynników mogących oddziaływać na pamięć operacyjną powoduje, iż wyniki przeprowadzonych badań należy interpretować ostroż-

DISCUSSION

The results of the study did not indicate any significant differences in the functioning of working memory in schizophrenic outpatients taking TN and NAP, which contradicts the results obtained by some researchers^(10,17). On the other hand the results of meta-analysis referring to the effects of neuroleptics on cognitive processes, carried out by Goldberg and Weinberger, confirmed a slight impact of antipsychotic treatment on the patients' working memory⁽²¹⁾.

Each of the two attitudes – about more advantageous and similar effects of NAP, as compared to TN, on working memory – has its followers among scientists, which has been proved by the discussion in “Science” magazine in July 2000, where Aleman and de Haan quoted reports about comparable effects of both groups of antipsychotics on cognitive processes, including the working memory⁽²²⁾. The main objection referred to the TN was induction of anticholinergic effects, of which, however, not all NAP are deprived, as e.g. clozapine or olanzapine, similarly as antihistamine effects believed to affect adversely the cognitive processes.

The other objective of the study was evaluation of the correlation between individual indices of WCST and TMT B. Yet, the obtained results evidence a poor negative correlation between one index of WCST – Learning to Learn and duration of performance of TMT B, which would point out that each of these tools, apart from working memory, evaluates different functions. The studies carried out by Rybakowski and Borkowska indicate that the indices: Number of Perseverative Errors and Number of Non-perseverative Errors evaluate best the working memory⁽⁹⁾, whereas according to Gold et al. the most sensitive index reflecting the working memory functioning is the Number of Categories Completed⁽²³⁾. On the other hand, the results of this study prove that the efficiency of the working memory is most aptly evaluated by the WCST index: Learning to Learn, which informs how effectively the subject learns to discover consecutive categories. This result would confirm the thesis that efficient storage and manipulation of stimuli

Wersja testu <i>Version of test</i>	LBO <i>TNE</i>	PBP <i>PPE</i>	BN <i>NE</i>	POP <i>PCLR</i>	LZK <i>NCC</i>	PUN <i>FMS</i>	UU <i>LL</i>
Test Łączenia Punktów – TMT B <i>Trail Making Test – TMT B</i>	0,089 p=0,491	0,093 p=0,472	0,121 p=0,347	-0,011 p=0,934	-0,230 p=0,073	-0,015 p=0,909	-0,332 p=0,008

LBO – Liczba Błędów Ogółem; PBP – Procent Błędów Perseweracyjnych; BN – Błędy Nieperseweracyjne; POP – Procent Odpowiedzi Pojęciowych; LZK – Liczba Zaliczonych Kategorii; PUN – Porażka w Utrzymaniu Nastawienia; UU – Uczenie się Uczenia.
TNE – Total Number of Errors; PPE – Percent Perseverative Errors; NPE – Non-perseverative Errors; PCLR – Percent Conceptual Level Responses; NCC – Number of Categories Completed; FMS – Failure to Maintain Set; LL – Learning to Learn.

Tabela 3. Współczynniki korelacji między wynikami wskaźników WCST a czasem wykonania wersji B TMT dla uczestników obu grup

Table 3. Correlation coefficients between WCST indices results and performance time of TMT B for participants of both groups

nie. Nie ma jednoznacznych danych dotyczących wpływu rodzaju objawów (pozytywne/negatywne) na sprawność pamięci operacyjnej, a coraz więcej badaczy uważa, iż funkcjonowanie poznawcze pacjentów jest niezależne od dominujących objawów⁽²⁴⁾. W ostatnich latach mocno podkreślana jest rola polimorfizmu genów (*COMT*, *BDNF*) i w związku z tym zależność sprawności pamięci operacyjnej od profilu endofenotypowego⁽²⁵⁾.

WNIOSKI

1. W badanych grupach nie stwierdzono różnic w zakresie funkcjonowania pamięci operacyjnej pacjentów ze schizofrenią leczonych ambulatoryjnie KN i LPIIG.
2. W przeprowadzonym badaniu najsilniej z TMT B korelował wskaźnik WCST Uczenie się Uczenia.

PIŚMIENICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Weinberger D.R., Gallhofer B.: Cognitive function in schizophrenia. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1997; 12 supl. 4: S29-S36.
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. Baddeley A.: *Pamięć. Poradnik użytkownika*. Prószyński i S-ka, Warszawa 1998.
4. Nęcka E.: *Inteligencja. Geneza – struktura – funkcje*. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Gdańsk 2003.
5. Huguelet P., Zanello A., Nicastro R.: A study of visual and auditory verbal working memory in schizophrenic patients compared to healthy subjects. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2000; 250: 79-85.
6. Spence S.A., Hirsch S.R., Brooks D.J., Grasby P.M.: Frontal cortex activity in people with schizophrenia and control subjects. Evidence from positron emission tomography for remission of 'hypofrontality' with recovery from acute schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 1998; 172: 316-323.
7. Pantelis C., Wood S.J., Maruff P.: Schizophrenia. W: Harrison J.E., Owen A.M. (red.): *Cognitive Deficits in Brain Disorders*. Martin Dunitz, London 2002: 217-248.
8. Cuesta M.J., Peralta V., Zarzuela A.: Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr. Res.* 2001; 48: 17-28.
9. Rybakowski J.K., Borkowska A.: Wpływ leczenia risperidonem, olanzapiną lub neuroleptykami fenotiazynowymi na funkcje poznawcze chorych na schizofrenię. *Int. J. Psychiatry Clin. Practice* 2001; 5: 249-256.
10. Borkowska A., Rybakowski J.K.: Porównanie wpływu typowych i atypowych neuroleptyków na zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii. *Farmakoter. Psych. Neurol.* 2001; 1: 141-154.
11. Serretti A., De Ronchi D., Lorenzi C., Berardi D.: New antipsychotics and schizophrenia: a review on efficacy and side effects. *Curr. Med. Chem.* 2004; 11: 343-358.
12. Rossi A., Mancini F., Stratta P. i wsp.: Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study. *Acta Psychiatr. Scand.* 1997; 95: 40-43.

during the test solving improves the efficacy in reaching correct solutions during consecutive trials.

The status of the current knowledge provides basically the evidence on beneficial role of new antipsychotics, although typical neuroleptics, used in appropriate doses, are not excluded. The results of the study encourage to consider other factors, apart from drugs, which can affect the working memory. Perhaps important in this respect is the duration of the disease, as well as number of relapses and exacerbations, clinical form of schizophrenia or extent of structural and functional changes within the central nervous system and also applied doses of drugs. Due to so numerous factors which can affect the working memory, the results of the studies should be interpreted cautiously. As to the impact of the type of symptoms (positive/negative) on the efficiency of working memory, there is no explicit data, and more and more researchers think that the patients' cognitive functioning does not depend on predominant symptoms⁽²⁴⁾. In recent years, the role of polymorphism of genes (*COMT*, *BDNF*) has been strongly emphasised, and hence – the dependence of working memory efficiency on the endophenotype profile⁽²⁵⁾.

CONCLUSIONS

1. In the examined groups no differences were found in the working memory functioning among schizophrenic outpatients treated with TN and NAP.
2. In the performed study the WCST index: Learning to Learn correlated best with TMT B.

13. Borkowska A., Araszkiwicz A., Rajewski A., Rybakowski J.K.: Risperidone treatment of schizophrenia: improvement in psychopathology and neuropsychological tests. *Neuropsychobiology* 2000; 46: 85-89.
14. Green M.F., Marshall B.D. Jr, Wirshing W.C. i wsp.: Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am. J. Psychiatry* 1997; 154: 799-804.
15. Radziwiłłowicz P., Radziwiłłowicz W., Lis J.: Wpływ leczenia olanzapiną na funkcje poznawcze u chorych na schizofrenię. *Psychiatr. Pol.* 2002; 36: 967-987.
16. Breier A.: The effects of olanzapine on cognition. *CNS Drug Rev.* 2000; 6 supl. 1: 35.
17. Harvey P.D., Meltzer H., Simpson G.M. i wsp.: Improvement in cognitive function following a switch to ziprasidone from conventional antipsychotics, olanzapine, or risperidone in outpatients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2004; 66: 101-113.
18. Velligan D.I., Newcomer J., Pultz J. i wsp.: Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? *Schizophr. Res.* 2002; 53: 239-248.
19. Keefe R.S., Young C.A., Rock S.L. i wsp.: One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2006; 81: 1-15.

20. Purdon S.E., Jones B.D., Stip E. i wsp.: Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 2000; 57: 249-258.
21. Goldberg T.E., Weinberger D.R.: Effects of neuroleptic medications on the cognition of patients with schizophrenia: a review of recent studies. J. Clin. Psychiatry 1996; 57 supl. 9: 62-65.
22. Aleman A., de Haan E.H.: Antipsychotics and working memory in schizophrenia. Science 2000; 289: 56-58.
23. Gold J.M., Carpenter C., Randolph C. i wsp.: Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 1997; 54: 159-165.
24. Nieuwenstein M.R., Aleman A., de Haan E.H.: Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. Wisconsin Card Sorting Test. Continuous Performance Test. J. Psychiatr. Res. 2001; 35: 119-125.
25. Goldberg T.E., Egan M.F., Gscheidle T. i wsp.: Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 2003; 60: 889-896.

Informacja dla autorów!

Chcąc zapewnić naszemu czasopismu „Psychiatria i Psychologia Kliniczna” wyższą indeksację KBN i Index Copernicus, zwracamy się do autorów o dopełnienie poniższych warunków podczas przygotowywania pracy do publikacji:

- Praca oryginalna powinna być poprzedzona **streszczeniem** zawierającym **od 200 do 250 słów**, a praca poglądowa i kazuistyczna – **150-200 słów**.

Streszczeniu pracy oryginalnej należy nadać budowę strukturalną: wstęp, materiał i metoda, wyniki, wnioski.

- Liczba **słów kluczowych** nie może być mniejsza niż **5**.
Słowa kluczowe nie powinny być powtórzeniem tytułu.
Najlepiej stosować słowa kluczowe z katalogu MeSH.

– **Praca oryginalna** winna zawierać elementy:
wstęp, materiał i metoda, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo.

- **Piśmiennictwo** powinno być ułożone w **kolejności cytowania**.

Pełny Regulamin ogłaszania prac znajduje się na stronie 156.