
Změny kognitivních funkcí v průběhu roku po propuknutí schizofrenie

Příkrýl R., Kučerová H., Navrátilová P., Kašpárek T., Češková E., Černík M., Pálenský V.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno,
přednostka prof. MUDr. E. Češková, CSc.

SOUHRN

Cílem práce bylo porovnat profil a časovou stabilitu jednotlivých parametrů kognitivních funkcí v průběhu jednoho roku od počátku schizofrenie v závislosti na průběhu onemocnění. Do studie bylo zařazeno 27 pacientů s první epizodou schizofrenie. Kritéria remise při hodnocení klinického stavu po roce od první epizody schizofrenie splnilo 22 pacientů (81 %), zbývajících 5 pacientů (19 %) tato kritéria nesplňovalo (tzv. „neremitéři“). Z našich výsledků vyplývá, že remitéři mají potenciál ke zlepšování kognitivního deficitu minimálně v průběhu jednoho roku po prodělání první epizody onemocnění, a to zejména v oblastech exekutivních a paměťových funkcí. U skupiny neremitérů nebylo naopak pozorováno zlepšování kognitivních funkcí v průběhu roku. Během první epizody schizofrenie se úroveň kognitivních funkcí nelišila mezi pozdějšími remitéry a neremitéry. Po roce od první epizody schizofrenie měli neremitéři delší auditivní reakční čas, jinak statisticky významné rozdíly mezi remitéry a neremitéry nebyly nalezeny. Lze shrnout, že kognitivní deficit v průběhu jednoho roku od první epizody schizofrenie má tendenci ke zmírňování, a to s větší mírou u remitérů. Rozdíly v kognitivním výkonu mezi remitéry a neremitéry nejsou však v časném období schizofrenie výrazné.

Klíčová slova: kognitivní deficit, první epizoda schizofrenie, průběh, remise.

SUMMARY

Příkrýl R., Kučerová H., Navrátilová P., Kašpárek T., Češková E., Černík M., Pálenský V.:
Changes in Cognitive Functions during One Year after Onset of Schizophrenia

The goal of the study was to compare the profile and stability over time of individual parameters of cognitive functions during the period of one year from the onset of schizophrenia depending on the course of the illness. The study included 27 patients with the first episode of schizophrenia. The criteria for remission were met by 22 patients (81%) when their clinical status was assessed one year after the first episode of schizophrenia; the remaining 5 patients were evaluated as non-remitters (19%). Our results show that remitters have a potential for cognitive deficit improvement for at least one year after their first episode of the illness, especially as to executive and memory functions. On the other hand, the group of non-remitters was not found to improve in terms of cognitive function during the year. The level of cognitive functions during the first episode of schizophrenia did not differ between later remitters and non-remitters. One year after the first episode of schizophrenia non-remitters had worse auditory reaction times; no other significant differences between remitters and non-remitters were found. It may be summed up that cognitive deficit showed a trend to improvement for one year after the first episode of schizophrenia, the tendency being more prominent in remitters. The differences between cognitive performance between remitters and non-remitters are, however, not very prominent in the early stage of schizophrenia.

Key words: cognitive deficit, first episode of schizophrenia, course, remission.

Čes. a slov. Psychiat., 103, 2007, No. 1, pp. 14–21.

1. ÚVOD

Zkoumání kognitivních funkcí u pacientů trpících schizofrenií nabývá v posledních letech na důležitosti. Kognitivní deficit je považován za důležitý rozměr onemocnění, nezávislý na jiných aspektech schizofrenie. Stojí v pozadí ostatních příznaků schizofrenie, ovlivňuje úspěšnost léčby,

schopnost sociální adaptace a kvalitu života pacientů.

Kognitivní deficit je přítomen již při první epizodě schizofrenního onemocnění, později zůstává tento deficit poměrně stabilní a přetrvává po celou dobu nemoci [5]. Dle starších studií se prohlubuje při akutních exacerbacích choroby, v období klinické remise však již většinou nedojde k návratu kognitivních funkcí na premorbidní úroveň [17].

Přetrvávající charakter kognitivního poškození po odeznění klinických příznaků nemoci dokazuje studie Goldberga. Autoři sledovali skupinu nemocných se schizofrenií léčených klozapinem. Po 15 měsících u nich došlo k redukci symptomů schizofrenie, avšak ke zlepšení kognitivních funkcí nedošlo. Tento přetrvávající defekt v kognitivních funkcích byl podkladem neschopnosti nemocných přiměřeně se sociálně adaptovat, přestože klinické příznaky nemoci již odezněly [6].

Hyde ve své průřezové studii ukázal, že intelektové funkce během vývoje onemocnění u pacientů se schizofrenií markantně neklesají [9]. I longitudinální výzkum Heaton potvrdil stabilitu neuropsychologických funkcí u ambulantních pacientů se schizofrenií během časového období tři let. Skupina pacientů se schizofrenií vykazala ve srovnání s kontrolní skupinou zdravých dobrovolníků srovnatelnou test-retestovou reliabilitu a neuropsychologickou stabilitu během krátkého (v průměru 1,6 roku) tak i dlouhého (v průměru 5 let) období sledování [8]. Sweeney ve svém výzkumu prokázal, že u pacientů trpících schizofrenií můžeme vedle stability neuropsychologického deficitu v čase pozorovat během vývoje nemoci i zlepšení určitých neuropsychologických funkcí. Pro mnoho pacientů zlepšení přineslo testový výkon srovnatelný s normou [8].

Rundovo srovnání longitudinálních studií s minimálním trváním 1 rok, které mapovaly vývoj neurokognitivního narušení u pacientů se schizofrenií, pak jednoznačně ukázalo, že kognitivní deficit je relativně stabilní po dlouhé časové období a během průběhu schizofrenního onemocnění není přítomen úpadek kognitivních funkcí [16].

Kurtz naproti tomu ve svém srovnání longitudinálních studií, zabývajících se časovým vývojem neurokognitivního deficitu pacientů se schizofrenií, zjistil, že ve vývoji kognitivního deficitu můžeme sledovat dvě odlišné trajektorie a že stabilita kognitivního deficitu neplatí všeobecně. Jeden vývojový trend se ukázal u pacientů s lepším průběhem onemocnění (ambulantní či do komunity začlenění pacienti). U těchto pacientů úroveň kognitivních funkcí nevykazala pokles v časovém průběhu onemocnění. Případná míra nalezené deteriorace pak odpovídala úbytku kognitivních funkcí, jež je pozorován při normálním průběhu stárnutí. V některých parametrech (např. IQ) došlo dokonce ke zlepšení, a to i po časovém úseku pěti let. Nálezy byly srovnatelné pro skupiny pacientů s první epizodou onemocnění a chronické pacienty. Druhý, opačný vývojový trend, byl pak shledán ve výzkumech zaměřených na pacienty ve středním věku a na starší zejména institucionalizované pacienty. Zde ukazatele kognitivního výkonu vykazaly naopak jasnou deterioraci v průběhu sledovaného časového období. Nález těchto dvou odlišných směrů vývoje kognitivních funkcí by mohl podle autora naznačovat, že během různých

fází schizofrenního onemocnění se mohou manifestovat odlišné patofyziologických mechanismy [14].

Pokud byly porovnány výsledky studií zabývajících se vývojem kognitivního deficitu pouze u pacientů s první epizodou onemocnění (anebo u těch, u nichž onemocnění trvá krátkou dobu), byla nalezená zjištění více konzistentní a potvrdila stabilitu kognitivního deficitu v čase.

Hoff a spolupracovníci prokázali ve svém longitudinálním výzkumu u pacientů s první epizodou schizofrenie relativní stabilitu neuropsychologických funkcí po čtyř až pětileté periodě od počátku onemocnění [10]. Stejně sledování pak provedli po desetiletém časovém úseku [11]. Rovněž ani zde se neukázal rozdíl mezi pacienty a kontrolní skupinou v míře změny kognitivních funkcí během časového úseku. V žádném testu nedeteriorovali pacienti významněji než kontrolní skupina.

Stejně výsledky stability a dokonce zlepšení v čase pak prokázaly i ostatní výzkumy pacientů s první epizodou schizofrenie. Gold zjistil, že u skupiny mladých pacientů jejich kognitivní výkon nedeterioruje a může se dokonce zlepšit [5]. Nopoulos stejně tak prokázal, že kognitivní funkce zůstaly stabilní ve většině domén. Významné zlepšení bylo pozorováno u testů komplexní pozornosti a inhibice odpovědi [15]. Addington našel několik signifikantních zlepšení kognitivních funkcí během dvouleté periody, jež bylo srovnatelné se zlepšením kontrolní skupiny [1].

U prvních epizod schizofrenie můžeme na základě těchto zjištění očekávat v krátkodobém časovém vývoji stabilitu, popřípadě mírné zlepšení kognitivního výkonu.

Cílem naší studie bylo porovnat profil a časovou stabilitu jednotlivých parametrů kognitivních funkcí v průběhu jednoho roku od počátku schizofrenie u remitérů a neremitérů.

2. METODIKA

2.1 Charakteristika zkoumaného souboru

Studie byla navržena jako otevřená, naturalistická, prospektivní studie. Byli do ní zařazeni muži přijatí na Psychiatrickou kliniku Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno v letech 2002 – 2004 pro první epizodu schizofrenie. Diagnóza byla stanovena a následně potvrzena dvěma erudovanými psychiatry dle výzkumných kritérií Mezinárodní klasifikace nemocí 10. revize. Všichni zařazení pacienti podepsali informovaný souhlas. Vylučující kritéria studie byla následující: závislost na psychoaktivních látkách, organické poškození mozku, závažné somatické onemocnění, mentální retardace, epilepsie a jiná závažná neurologická onemocnění (dle anamnestických údajů) a nesouhlas s následným sledováním. Studie byla schválena místní

etickou komisí a splňuje podmínky Helsinské deklarace lidských práv.

2.2 Definování kritérií remise

Remise byla stanovena pomocí vybraných položek škály pozitivních a negativních příznaků schizofrenie (the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) [13]) hodnocené při kontrolním přešetření zdravotního stavu pacientů po roce od první epizody schizofrenie. Remise byla definována maximální hodnotou 3 (mírná závažnost) anebo nižší v následujících 8 položkách škály PANSS: P1 (bludy), P2 (dezorganizace), P3 (halucinace), N1 (oploštělá emotivita), N4 (pasivní/ apatické sociální stažení), N6 (ztráta spontaneity a konverzace), G5 (manýrismus), G9 (neobvyklý myšlenkový obsah) po dobu minimálně 6 měsíců [2].

2.3 Vyhodnocení profilu kognitivních funkcí

Kognitivní funkce byly vyšetřeny detailní baterií neuropsychologických testů, která byla vytvořena pro účely této studie se záměrem, aby pokryla všechny významné domény kognitivního deficitu. Během první epizody schizofrenie byli pacienti testováni co nejdříve s ohledem na jejich schopnost podstoupit vyšetření, nejdéle však v průběhu třetího týdne po přijetí. Kontrolní neuropsychologické vyšetření bylo provedeno během vyšetření po roce od první epizody schizofrenie. Námi použitá baterie neuropsychologických testů obsahovala následující neuropsychologické testy: Ravenovy progresivní matrice; Wechslerova škála paměti (WMS); Wisconsinský test třídění karet (WCST), Test slovní plynulosti (VFT); Test cesty – verze A i B (TMT); Stroopův Colour-Word Test (CWT); Test setrvalé pozornosti (CPT) a Test vizuálního a auditivního reakčního času.

2.4 Charakteristika léčby zkoumaného souboru

Při přijetí k hospitalizaci byla většina pacientů bez psychotropní medikace, tzv. „drug-naive“. Po vstupním vyšetření byli všichni pacienti léčeni monoterapií antipsychotikem s individuálním denním dávkováním podle klinického stavu pacienta a úsudku ošetřujícího lékaře. Risperidon byl doporučen jako lék první volby, ostatní kroky již byly plně v kompetenci ošetřujícího lékaře. Jako doprovodná medikace byly povoleny benzodiazepiny v doporučených terapeutických dávkách za účelem korekce psychomotorického neklidu, úzkosti a nespavosti. Po propuštění z hospitalizace byli pacienti nadále pravidelně sledováni v ambulantním režimu naší kliniky s doporučením ponechat nastavenou monoterapii antipsychotikem a jen v případě nutnosti měnit jeho denní dávku.

2.5 Statistická analýza

Statistická analýza vycházela z popisné statistiky a neparametrických statistických metod vzhle-

dem k nenormálnímu rozložení našich dat. Průběhové změny byly hodnoceny pomocí Wilcoxon Matched Pairs Test, pro vzájemné srovnání dvou nezávislých vzorků byl použit Mann-Whitney U Test, vzájemné souvislosti byly posouzeny pomocí Spearmanových korelací. Veškerá statistická analýza byla provedena pomocí programu Statistica software version 6.

3. VÝSLEDKY

3.1 Charakteristika souboru

Do studie bylo zařazeno 27 pacientů (mužů) o průměrném věku 24,63 let ($SD=5,18$) a průměrným trváním nemoci 0,86 ($SD=1,02$). U 23 pacientů byla diagnostikována paranoidní schizofrenie ($F 20.0$) a u 4 pacientů hebefrenní schizofrenie ($F 20.3$). Léčba první epizody schizofrenie byla zahájena u 18 pacientů risperidonom, u 5 olanzapinem, u 3 quetiapinem a 1 pacient byl léčen amisulpridem. Při propuštění z hospitalizace pro první epizodu schizofrenie bylo 16 pacientů léčeno risperidonom, 4 olanzapinem, 3 quetiapinem, 3 klopazinem a 1 pacient byl léčen amisulpridem. Při kontrolním vyšetření po roce od první epizody bylo 15 pacientů léčeno risperidonom, 4 olanzapinem, 4 klopazinem, 2 quetiapinem, 1 pacient amisulpridem a 1 pacient byl bez antipsychotické medikace. V době provedení prvního neuropsychologického vyšetření byla průměrná dávka antipsychotik v chlorpromazinových ekvivalentech 242,65 mg denně ($SD=135,84$). Při druhém kontrolním neuropsychologickém vyšetření po roce od první epizody schizofrenie byla průměrná denní dávka antipsychotik v chlorpromazinových ekvivalentech 156,93 mg denně ($SD=87,34$). Během roku po první epizodě schizofrenie došlo ke statisticky významnému poklesu denní dávky antipsychotik ($p=0,001$; Wilcoxon Matched Pairs Test).

3.2 Charakteristika klinického stavu

Kritéria remise při hodnocení klinického stavu po roce od první epizody schizofrenie splnilo 22 pacientů (81 %), zbývajících 5 pacientů bylo hodnoceno jako neremitéři (19 %).

Průměrné skóry škály PANSS při kontrolním vyšetření po roce od první epizody schizofrenie u remitérů a neremitérů jsou zobrazeny v tabulce 1.

Při kontrolním vyšetření po roce od první epizody měli neremitéři statisticky významně vyšší celkové skóre PANSS ($p=0,01$), subskóre PANSS hodnotící pozitivní příznaky ($p=0,01$), negativní příznaky ($p=0,03$) a všeobecné příznaky ($p=0,03$).

3.3 Charakteristika kognitivního profilu

3.3.1 Celý soubor

Průměrné IQ celého vyšetřovaného souboru bylo 105,54 ($SD=14,92$).

Tab. 1. Průměrné skóry škály PANSS při kontrolním vyšetření po roce u remitérů a neremitérů.

PANSS	Remitéri (N=22)		Neremitéri (N=5)		Statistické srovnání*	
	Průměr	S.D.	Průměr	S.D.	Z	p
subskóre pozitivních příznaků	7,58	0,96	13,60	5,41	2,17	0,01
subskóre negativních příznaků	10,41	3,80	18,85	8,87	2,31	0,03
subskóre všeobecných příznaků	21,33	5,88	32,06	11,36	2,46	0,03
Celkové skóre	39,22	9,48	64,47	21,29	2,61	0,01

* Mann Whitney U Test: srovnání skóre škály PANSS mezi remitéry a neremitéry

Tab. 2. Průměrné skóry jednotlivých neuropsychologických testů při vstupním a kontrolním vyšetření u celého souboru.

Neuropsychologický test	Vstupní vyšetření		Kontrolní vyšetření		Statistické srovnání*	
	Průměr	S.D.	Průměr	S.D.	Z	p
Počet zkompletovaných kategorií WCST	4,11	2,18	5,32	1,58	2,83	0,01
Procento perseverativních odpovědí WCST	85,02	29,64	109,56	30,45	3,26	0,01
Procento perseverativních chyb WCST	88,63	26,22	108,57	29,65	3,03	0,01
Procento konceptuálních odpovědí WCST	89,67	20,92	102,64	20,16	3,01	0,01
Vizuální reakční čas	36,35	9,66	33,11	8,29	1,73	0,08
Auditivní reakční čas	26,64	8,11	25,40	8,72	0,44	0,66
TMT-A	4,38	1,41	6,45	7,47	2,09	0,04
TMT-B	6,11	1,54	8,40	13,20	0,08	0,96
CPT	445,16	128,65	434,49	99,79	0,39	0,69
CWT	687,56	103,76	623,11	96,88	2,03	0,04
WMS: bezprostřední sluchový index	81,22	10,10	85,42	6,30	1,75	0,08
WMS: bezprostřední zrakový index	79,82	10,15	85,93	7,53	2,50	0,01
WMS: index bezprostřední paměti	79,69	10,67	87,76	5,72	3,11	0,01
WMS: oddálený sluchový index	80,81	11,03	86,10	8,32	2,02	0,05
WMS: oddálený zrakový index	78,40	10,38	87,77	8,19	3,66	0,01
WMS: index oddáleného sluchového znovupoznání	82,67	7,17	89,23	7,28	2,83	0,01
WMS: index všeobecné paměti	79,66	9,75	88,45	6,93	3,71	0,01
WMS: index Pracovní paměti	84,08	10,33	89,33	6,98	2,59	0,01
VFT	33,77	25,82	40,60	26,48	1,34	0,18

* Wilcoxon Matched Pairs Test: porovnání průměrných skóre neuropsychologických testů mezi vstupním a kontrolním vyšetřením
WCST: Wisconsinský test třídění karet; TMT-A; TMT-B: Test cesty – verze A i B; CPT: Test setrvalé pozornosti; CWT: Stroopův Colour-Word Test; WMS: Wechslerova škála paměti

Průměrné skóry jednotlivých neuropsychologických testů při vstupním a kontrolním vyšetření jsou zobrazeny v tabulce 2.

Nebyla nalezena statisticky významná korelace mezi kognitivním výkonem v jednotlivých neuropsychologických testech a denní dávkou antipsychotik podávané v době neuropsychologického vyšetření.

V průběhu roku od první epizody schizofrenie došlo u celého souboru ke statisticky významnému zlepšení v počtu zkompletovaných kategorií ($p=0,01$), procentu perseverativních odpovědí ($p=0,01$), procentu perseverativních chyb ($p=0,01$) a procentu konceptuálních odpovědí ($p=0,01$) ve WCST. Ve vizuálním i auditivním reakčním čase nedošlo ke statisticky významné změně. V části A TMT došlo ke statisticky významnému zlepšení výkonu ($p=0,04$), zatímco v části B téhož testu sta-

tisticky významná změna nebyla prokázána. V CPT nedošlo ke statisticky významné změně, ve Stroopově testu (CWT) došlo ke statisticky významnému zlepšení ($p=0,04$). Pokud se týká paměťových funkcí, v indexu bezprostřední sluchové paměti nedošlo k podstatné změně, v ostatních indexech WMS bylo již nalezeno statisticky významné zlepšení: bezprostřední zrakový index ($p=0,01$), index bezprostřední paměti ($p=0,01$), oddálený sluchový index ($p=0,05$), oddálený zrakový index ($p=0,01$), oddálený sluchový znovupoznání ($p=0,01$), index všeobecné paměti ($p=0,01$) a index pracovní paměti ($p=0,01$). Změna v testu VFT nedosáhla statisticky významné úrovně.

3.3.2 Skupina remitérů

Průměrné IQ u skupiny remitérů bylo 104,24 ($SD=15,56$).

Tab. 3. Průměrné skóry jednotlivých neuropsychologických testů při vstupním a kontrolním vyšetření u skupiny remitérů.

Neuropsychologický test	Vstupní vyšetření		Kontrolní vyšetření		Statistické srovnání [*]	
	Průměr	S.D.	Průměr	S.D.	Z	p
Počet zkompletovaných kategorií WCST	3,85	2,25	5,11	1,73	2,71	0,01
Procento perseverativních odpovědí WCST	84,88	26,70	105,06	31,36	2,93	0,01
Procento perseverativních chyb WCST	54,50	25,78	104,17	30,65	2,74	0,01
Procento konceptuálních odpovědí WCST	87,01	20,72	100,35	21,65	2,85	0,01
Vizuální reakční čas	35,99	9,64	33,89	8,91	1,24	0,22
Auditivní reakční čas	26,46	8,07	26,44	9,40	0,17	0,86
TMT-A	4,42	1,44	6,84	8,25	1,89	0,06
TMT-B	6,07	1,45	8,82	14,64	0,13	0,90
CPT	436,98	116,77	424,86	102,68	0,37	0,72
CWT	684,83	109,77	612,90	102,23	1,88	0,06
WMS: bezprostřední sluchový index	81,78	9,89	86,22	6,15	1,82	0,07
WMS: bezprostřední zrakový index	79,91	9,90	85,35	8,09	2,08	0,04
WMS: index bezprostřední paměti	80,00	9,85	87,93	5,82	2,92	0,01
WMS: oddálený sluchový index	81,74	10,22	86,31	8,51	1,67	0,10
WMS: oddálený zrakový index	77,96	10,36	87,11	8,69	3,25	0,01
WMS: index oddáleného sluchového znovupoznání	82,76	7,54	89,19	7,92	2,35	0,02
WMS: index všeobecné paměti	79,61	8,82	88,94	7,11	3,42	0,01
WMS: index pracovní paměti	84,11	10,99	88,36	6,54	1,88	0,06
VFT	32,05	20,56	40,92	27,59	1,39	0,16

* *Wilcoxon Matched Pairs Test: porovnání průměrných skóre neuropsychologických testů mezi vstupním a kontrolním vyšetřením*
WCST: Wisconsinský test třídění karet; TMT-A; TMT-B: Test cesty – verze A i B; CPT: Test setrvalé pozornosti; CWT: Stroopův Colour-Word Test; WMS: Wechslerova škála paměti

Průměrné skóry jednotlivých neuropsychologických testů při vstupním a kontrolním vyšetření jsou zobrazeny v tabulce 3.

Nebyla nalezena statisticky významná korelace mezi kognitivním výkonem v jednotlivých neuropsychologických testech a denní dávkou antipsychotik podávané v době neuropsychologického vyšetření.

V průběhu roku od první epizody schizofrenie u skupiny remitérů došlo ke statisticky významnému zlepšení v počtu zkompletovaných kategorií ($p=0,01$), procentu perseverativních odpovědí ($p=0,01$), procentu perseverativních chyb ($p=0,01$) a procentu konceptuálních odpovědí ($p=0,01$) ve WCST. Ve vizuálním i auditivním reakčním čase nedošlo ke statisticky významné změně. V části A TMT byl nalezen silný trend ke zlepšení výkonu ($p=0,06$), zatímco v části B téhož testu statisticky významná změna nebyla nalezena. V CPT nedošlo ke statisticky významné změně, zatímco ve Stroopově testu byl nalezen silný trend ke zlepšení výkonu ($p=0,06$). Pokud se týká paměťových funkcí, v indexech bezprostřední sluchové i pracovní paměti byly naznačeny trendy ke zlepšení, které však nedosáhly statisticky významné úrovně ($p=0,07$; respektive $p=0,06$). V ostatních indexech WMS bylo již nalezeno statisticky významné zlep-

šení: bezprostřední zrakový index ($p=0,04$), index bezprostřední paměti ($p=0,01$), oddálený zrakový index ($p=0,01$), oddálený sluchový znovupoznání ($p=0,02$), index všeobecné paměti ($p=0,01$). V oddáleném sluchovém indexu nedošlo ke statisticky významné změně. Změna v testu VFT nedosáhla statisticky významné úrovně.

3.3.3 Skupina neremitérů

Průměrné IQ u skupiny neremitérů bylo 111,00 ($SD=11,31$).

Průměrné skóry jednotlivých neuropsychologických testů při vstupním a kontrolním vyšetření jsou zobrazeny v tabulce 4.

Při vstupním vyšetření byla nalezena statisticky významná korelace mezi procentem perseverativních odpovědí ve WCST ($r=-0,9$; $p=0,05$; Spearmanova korelace) a denní dávkou antipsychotik podávané v době neuropsychologického vyšetření, ta však po Bonferroniho korekci ztratila na statistické významnosti. U jiných neuropsychologických testů, ať již při vstupním nebo kontrolním vyšetření, nebyla nalezena statisticky významná korelace mezi kognitivním výkonem a denní dávkou antipsychotik podávané v době neuropsychologického vyšetření.

V průběhu roku od první epizody schizofrenie

Tab. 4. Průměrné skóry jednotlivých neuropsychologických testů při vstupním a kontrolním vyšetření u skupiny neremitérů.

Neuropsychologický test	Vstupní vyšetření		Kontrolní vyšetření		Statistické srovnání*	
	Průměr	S.D.	Průměr	S.D.	Z	p
Počet zkompletovaných kategorií WCST	5,43	1,34	5,87	0,45	0,86	0,34
Procento perseverativních odpovědí WCST	86,04	44,32	127,61	18,52	1,75	0,08
Procento perseverativních chyb WCST	106,22	22,29	127,87	14,39	1,21	0,23
Procento konceptuálních odpovědí WCST	101,01	19,78	113,00	3,94	0,41	0,69
Vizuální reakční čas	38,00	10,70	29,64	3,44	1,21	0,23
Auditivní reakční čas	27,26	9,23	21,22	1,64	1,08	0,28
TMT-A	3,81	1,30	4,60	0,89	0,91	0,36
TMT-B	6,44	1,82	6,67	1,52	0,54	0,59
CPT	481,55	184,42	476,25	81,61	0,14	0,89
CWT	699,82	80,58	667,61	55,67	0,94	0,35
WMS: bezprostřední sluchový index	78,61	11,70	82,05	6,44	0,54	0,59
WMS: bezprostřední zrakový index	78,87	12,40	88,66	3,72	1,48	0,14
WMS: index bezprostřední paměti	78,03	15,03	86,60	5,73	0,94	0,35
WMS: oddálený sluchový index	77,25	14,94	85,41	8,33	1,21	0,23
WMS: oddálený zrakový index	80,47	11,42	90,26	5,45	1,75	0,08
WMS: index oddáleného sluchového znovupoznání	82,40	6,03	89,61	3,85	1,86	0,07
WMS: index všeobecné paměti	79,22	14,48	86,60	6,43	1,21	0,23
WMS: index pracovní paměti	83,45	7,60	93,65	7,99	2,02	0,04
VFT	41,03	45,06	39,22	23,68	0,14	0,89

* *Wilcoxon Matched Pairs Test: porovnání průměrných skóre neuropsychologických testů mezi vstupním a kontrolním vyšetřením*
WCST: Wisconsinský test třídění karet; TMT-A; TMT-B: Test cesty – verze A i B; CPT: Test setrvalé pozornosti; CWT: Stroopův Colour-Word Test; WMS: Wechslerova škála paměti

u skupiny neremitérů nedošlo ke statisticky významné změně v žádné dimenzi WCST. Statisticky významné změny nebyly pozorovány ani ve vizuálním či auditivním reakčním čase, obou částech TMT, CPT, VFT či Stroopově testu. Pokud se týká paměťových funkcí, tak v indexu pracovní paměti nastalo statisticky významné zlepšení ($p=0,04$). I když nebylo dosaženo statistické významnosti, tak v oddáleném zrakovém indexu ($p=0,08$) i indexu oddáleného sluchového znovupoznání ($p=0,07$) byly nalezeny trendy ukazující na zlepšování kognitivního výkonu v čase. Ve zbývajících paměťových indexech statisticky významné změny nebyly nalezeny.

3.4 Srovnání kognitivních funkcí mezi remitéry a neremitéry

Při vstupním neuropsychologickém vyšetření během první epizody schizofrenie srovnání kognitivních výkonů mezi remitéry a neremitéry nevedlo k nalezení žádných statisticky významných rozdílů mezi sledovanými kognitivními parametry, s výjimkou trendu k lepšímu výkonu v procentu perseverativních chyb u pozdějších neremitérů oproti remitérům ($p=0,08$; $Z=1,78$; Mann-Whitney U Test).

Při kontrolním neuropsychologickém vyšetření po roce od první epizody schizofrenie byl při srovnání kognitivních výkonů mezi remitéry a neremitéry nalezen statisticky významně nižší výkon v auditivním reakčním čase u neremitérů oproti remitérům ($p=0,05$; $Z=2,00$; Mann-Whitney U Test). V ostatních sledovaných parametrech kognitivních funkcí nebyly shledány žádné statisticky významné rozdíly mezi remitéry a neremitéry.

4. DISKUSE

Z našich výsledků vyplývá, že pacienti trpící první epizodou schizofrenie mají potenciál ke zlepšování kognitivního deficitu minimálně v průběhu jednoho roku po prodělání první epizody onemocnění, a to bez ohledu na případnou reaktivitu na léčbu. Toto zjištění je v souladu se závěry studií, které se zabývaly průběhem kognitivního deficitu u pacientů s první epizodou schizofrenie a ukazují, že kognitivní deficit je stabilní s tendencí ke zlepšení i po krátkém časovém období [1, 5, 10, 11, 15].

Zlepšování v kognitivním výkonu bylo nejvýraznější v oblastech exekutivních a paměťových funk-

cí, zatímco například pozornost zůstávala nezměněna. Lze předpokládat, že zlepšování kognice pravděpodobně souvisí s dalším postupným ústupem symptomů schizofrenie, zejména pak její negativní dimenzí. Ke stejnému závěru dospěl i Gold [5], který vyšetřoval pacienty s první epizodou schizofrenie v začátku onemocnění a po pěti letech trvání choroby. Nalezl zlepšení zejména v oblasti exekutivních funkcí a rovněž prokázal vztah mezi mírou negativních příznaků a úrovní kognitivních funkcí. Zlepšení verbální kognice bylo spojeno se zmírněním intenzity negativních příznaků. Gold se na základě svých výsledků domnívá, že u skupiny mladých pacientů se zavedenou antipsychotickou léčbou časně na začátku jejich onemocnění, kognitivní výkon nedeterioruje a může se dokonce zlepšit.

U skupiny remitérů se kognitivní deficit změnil v průběhu roku po první epizodě schizofrenie prakticky stejně jako u celého vyšetřovaného souboru. Vysvětlení je ovšem možné spatřovat ve skutečnosti, že remitéři tvořili 81 % celého zkoumaného souboru a mohlo tedy dojít ke zkreslení dat mezi remitéry a celou vyšetřovanou skupinou. Došlo také ke změně zejména v oblastech paměťových a exekutivních funkcí s jasným trendem k jejich zlepšení. Důvody lze spatřovat ve stejných skutečnostech jako u celého souboru se zdůrazněným souvislostí mezi dalším ústupem psychopatologie a zlepšováním kognitivních funkcí.

U skupiny neremitérů nebylo naopak pozorováno zlepšování kognitivních funkcí v průběhu roku jako u remitérů. Exekutivní funkce se nijak nezměnily, v paměťových funkcích byl naznačen pouze trend ke zlepšení, statisticky významného zlepšení však dosáhla jen pracovní paměť. Dosažené výsledky tedy poměrně jasně ukazují na úzkou souvislost mezi dynamikou kognitivního deficitu u schizofrenie a reaktivitou na léčbu. Ke stejnému závěru se kloní i některé dříve publikované studie [5, 15]. Nopoulos a kolegové zjistili, že kognitivní funkce zůstávají v průběhu času stabilní, a to ve většině testovaných domén. Významné zlepšení bylo potom pozorováno u testů komplexní pozornosti a inhibice odpovědi. Míra zlepšení kognitivního výkonu korelovala se změnami klinických příznaků, ale ne s velikostí denní dávky antipsychotika. Stabilní kognitivní deficity se tedy zdají být nezávislé na míře klinických příznaků a mohou být proto hodnoceny jako „trait“ faktor onemocnění. Avšak malá podskupina kognitivních funkcí, jako jsou např. komplexní pozornost či inhibice pozornosti, fluktuují v čase, částečně souvisí s klinickými příznaky a mohou být proto považovány spíše za „state“ faktor onemocnění [15].

Pokud dosáhneme remise, dochází také ke zmírnění kognitivního deficitu, a to zejména v oblasti exekutivních a paměťových funkcí. Naopak u paci-

entů trpících reziduální schizofrenií se závažnost kognitivního deficitu nemění a zůstává poměrně stacionární. U této podskupiny pacientů nedošlo sice během jednoho roku trvání schizofrenie k výraznější deterioraci kognitivních funkcí, tu lze ale pravděpodobně očekávat v dalším průběhu onemocnění. Kognitivní funkce u schizofrenie tedy poměrně spolehlivě kopírují úroveň kompenzace onemocnění.

Je zajímavé, že úroveň kognitivního deficitu v počátku schizofrenie pravděpodobně nepredikuje další vývoj onemocnění. Pro toto tvrzení svědčí skutečnost, že během první epizody schizofrenie se úroveň kognitivních funkcí nelišila mezi pozdějšími remitéry a neremitéry. Z toho lze dovodit, že kognitivní deficit v začátku onemocnění tedy není tím rozhodujícím faktorem určující pozdější vývoj choroby. Proti tomuto zjištění však stojí závěry prací, které naopak potvrdily možnost predikce budoucího vývoje onemocnění z profilu kognitivních funkcí [3, 7, 12, 19].

Po roce od první epizody schizofrenie měli neremitéři delší auditivní reakční čas, jinak statisticky významné rozdíly mezi remitéry a neremitéry nebyly nalezeny. Ty sice nebyly prokázány, ale odlišná dynamika kognitivního deficitu v průběhu roku po propuknutí schizofrenie ukázala na rozdílný charakter kognitivního deficitu u remitérů a neremitérů. Skutečnost, že se rozdílný průběh kognitivního deficitu neprojevil výrazněji po roce mezi remitéry a neremitéry, lze spatřovat ve skutečnosti, že časový interval jednoho roku po první epizodě schizofrenie je pravděpodobně příliš krátký na to, aby se kognitivní rozdíly mohly výrazněji projevit. Pokud by platily naznačené trendy, potom by se dané rozdíly pravděpodobně ukázaly významnější až v delším časovém horizontu od počátku schizofrenie. Dalším hypotetickým vysvětlením může být také nízký počet neremitérů v naší studii, což mohlo zkreslit sílu statistické analýzy. Delší časový úsek od první epizody schizofrenie by i díky pravděpodobně stoupajícímu počtu neremitérů ukázal na horší profil kognitivních funkcí u neremitérů oproti remitérům. Také faktor různorodé antipsychotické medfikace se mohl projevit na konečných výsledcích.

Závěrem lze říci, že kognitivní deficit v průběhu jednoho roku od první epizody schizofrenie má tendenci ke zlepšování, a to s větší mírou u remitérů. Rozdíly v kognitivním výkonu mezi remitéry a neremitéry nejsou však v časném období schizofrenie výrazné.

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NR 7990-3/2004 a výzkumným záměrem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR MSM0021622404.

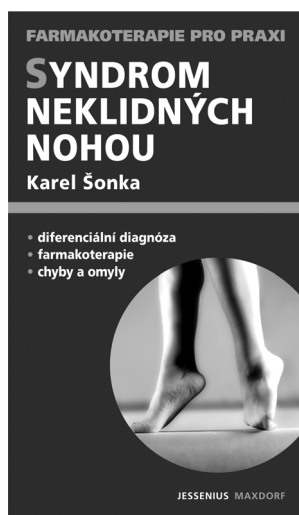
LITERATURA

1. **Addington, J., Saeedi, H., Addington, D.:** The course of cognitive functioning in first episode psychosis: Changes over time and impact on outcome. *Schizophrenia Research*, 78, 2005, pp. 35-43.
2. **Andreasen, N. C., Carpenter, W. T. Jr., Kane, J. M., Lasser, R. A., Marder, S. R., Weinberger, D. R.:** Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*, 162, 2005, pp. 441-449.
3. **Carlsson, R., Nyman, H., Ganse, G., Cillberg, J.:** Neuropsychological functions predict 1- and 3-year outcome in first-episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 113, 2006, pp. 102-111.
4. **Češková, E., Špaček, J., Šindelářová, M.:** Kognitivní dysfunkce a efekt léčby u schizofrenní poruchy. *Československá psychologie*, 43, 1999, pp. 527-535.
5. **Gold, S., Arndt, S., Nopoulos, P., O'Leary, D.S., Andreasen, N.:** Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1999, pp. 1342-1348.
6. **Goldberg, T. E., Gold, J. M., Greenberg, J., Griffin, S., Schultz, S. C., Pickar, D. et al.:** Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1993, pp. 1355-1362.
7. **Goldstein, R. Z., Giovannetti, T., Schullery, M., Zufante, P.A., Lieberman, J. A., Robinson, D. G., Barr, W. B., Bilder, R. M.:** Neurocognitive correlates of response to treatment in formal thought disorder in patients with first-episode schizophrenia. *Neuropsychiatry Neuropsychology Behavioral Neurology*, 15, 2002, pp. 88-98.
8. **Heaton, R. K., Gladsjo, J. A., Palmer, B. W., Kuck, J., Marcotte, T. D., Jeste, D. V.:** Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58, 2001, pp. 24-32.
9. **Hyde, T. M., Nawroz, S., Goldberg, T. E., Bigelow, L. B., Strong, D., Ostrem, J. L., Weinberger, D. R., Kleinman, J. E.:** Is there cognitive decline in schizophrenia? A cross-sectional study. *British Journal of Psychiatry*, 164, 1994, pp. 494-500.
10. **Hoff, A.L., Sakuma, M., Weineke, M., Horon, R., Kushner, M., DeLisi, L. E.:** Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1999, pp. 1336-1341.
11. **Hoff, A. L., Svetina, C., Shields, G., Stewart, J., DeLisi, L. E.:** Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 78, 2005, pp. 27-34.
12. **Chen, E. Y., Hui, C. L., Dinn, E. L., Miao, M. Y., Yeung, W. S., Wong, C. K., Chang, W. F., Tang, W. N.:** A prospective 3-year longitudinal study of cognitive predictors of relapse in first-episode schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 77, 2005, pp. 99-104.
13. **Kay, S. R., Fiszbein, A., Opler, L. A.:** The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.*, 13, 1987, pp. 261-276.
14. **Kurtz, M. M.:** Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophrenia Research*, 74, 2005, pp. 15-26.
15. **Nopoulos, P., Flaschman, L., Flaum, L., Arndt, S., Andreasen, N.:** Stability of cognitive functioning early in the course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 14, 1994, pp. 29-37.
16. **Rund, B. R.:** A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 1998, pp. 425-435.
17. **Sharma, T., Harvey, P. (Eds.):** Cognition in Schizophrenia. New York, Oxford University Press, 2000.
18. **Sweeney, J. A., Hess, G. L., Keilp, J. G., Long, M.:** Evaluation of the stability of neuropsychological functioning after acute episodes of schizophrenia: one-year followup study. *Psychiatry Research*, 38, 1991, pp. 63-76.
19. **Verdoux, H., Liraud, F., Assens, F., Abalan, F., van Os, J.:** Social and clinical consequences of cognitive deficits in early psychosis: a two-year follow-up study of first-admitted patients. *Schizophrenia Research*, 56, 2002, pp. 149-159.

Dodáno redakci: 26. 9. 2006

Po skončení recenzního řízení: 1. 11. 2006

MUDr. Radovan Prikryl, Ph.D.
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: rprikryl@fnbrno.cz



SYNDROM NEKLIDNÝCH NOHOU

Karel Šonka

Syndrom neklidných nohou je neurologické onemocnění spojené s periodickými pohyby dolních končetin při usínání, popř. při přechodu do tepla. Při této poruše jsou nepříjemné pocity zaháněny rytmickými stereotypními pohyby nohou, dochází proto k častému probouzení a ke snížené kvalitě spánku.

Maxdorf 2006, 90 str., edice Farmakoterapie pro praxi / Sv. 13
ISBN: 80-7345-090-9, Cena: 195 Kč, formát: 110 x 190 mm, brož.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP,
Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226,
e-mail: nts@cls.cz