

Marek Nieznański

Metaanaliza wyników badań nad związkami nasilenia objawów schizofrenii z zaburzeniami pamięci werbalnej

Studia Psychologica nr 5, 313-332

2004

Artykuł został zdigitalizowany i opracowany do udostępnienia w internecie przez Muzeum Historii Polski w ramach prac podejmowanych na rzecz zapewnienia otwartego, powszechnego i trwałego dostępu do polskiego dorobku naukowego i kulturalnego. Artykuł jest umieszczony w kolekcji cyfrowej bazhum.muzhp.pl, gromadzącej zawartość polskich czasopism humanistycznych i społecznych.

Tekst jest udostępniony do wykorzystania w ramach dozwolonego użytku.

MAREK NIEZNAŃSKI
Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego

METAANALIZA WYNIKÓW BADAŃ NAD ZWIĄZKAMI NASILENIA OBJAWÓW SCHIZOFRENII Z ZABURZENIAMI PAMIĘCI WERBALNEJ

**Relationship between schizophrenic symptoms
and verbal memory impairment: a meta-analysis**

Abstract

This article presents meta-analyses of the studies that reported correlational data for the relations between symptom dimensions in schizophrenia and performance in tests of verbal memory. The results showed statistically significant relationships of negative symptoms with verbal recall. Verbal memory measures also showed a significant correlation with disorganization symptoms, but not with hallucinations and delusions. The findings revealed significant effects of some moderator variables, especially duration of illness and gender. The article also emphasises the role of medication side effects and depressive symptoms in verbal memory impairment in schizophrenia.

1. POSTAĆ ZABURZEŃ PAMIĘCI W SCHIZOFRENII

Liczne badania, w których stosowano rozmaite testy i procedury, potwierdziły występowanie zaburzeń pamięci u chorych na schizofrenię. Zaburzenia te nie ograniczają się do jednego podsystemu pamięci, lecz wydają się obejmować niemal wszystkie jej aspekty (Schröder i in., 1996; Stip i Lussier, 1996). Niektóre funkcje są dotknięte deficytem w większym stopniu niż inne, jednak nie udało się do tej pory jednoznacznie ustalić wzoru zaburzeń pamięci, ich zakresu i miejsca wśród innych deficytów przetwarzania informacji u osób chorych na schizofrenię (por. Aleman i in., 1999; Landrö, 1994). Pewną nadzieję na wyjaśnienie różnorodności deficytów pamięci stwarza przyporządkowanie ich poszczególnym podtypom schizofrenii, wyodrębnionym na podstawie dominujących objawów psychopatologicznych.

Postać deficytów pamięci w schizofrenii przyrównywana jest niekiedy do zespołu amnestycznego. McKenna i in. (1990) na podstawie przeprowadzonych badań nad pamięcią i ogólnymi funkcjami intelektualnymi stwierdzili, że u chorych na schizofrenię deficyt pamięci jest nieproporcjonalnie głęboki w zestawieniu z ogólnym poziomem intelektualnym. U znacznej części badanych występowały zaburzenia pamięci zbliżone do deficytów obserwowanych u pacjentów z organicznymi uszkodzeniami mózgu. Wyniki otrzymane przez autorów studium sugerowały również, że pamięć krótkotrwała jest stosunkowo dobrze zachowana, przy znacznym upośledzeniu funkcjonowania pamięci długotrwałej.

Podobne wyniki otrzymali także Tamlyn i in. (1992), Schröder i in. (1996) oraz Beatty i in. (1993).

Z takim stanowiskiem nie zgadzają się jednak inni badacze. Bilder i in. (2000) badali pacjentów po pierwszej hospitalizacji i stwierdzili, że tylko u ok. 28% z nich rozbieżność między poziomem intelektualnym a funkcjonowaniem pamięci spełniała kryterium zespołu amnestycznego. Deficyt pamięci w schizofrenii, choć najwyraźniejszy wśród dysfunkcji poznawczych, nie jest wystarczająco selektywny, by przypominać amnezję. Ponadto, przeprowadzone przez Bildera i in. badanie nie potwierdziło występowania istotnych rozbieżności między odtwarzaniem bezpośrednim i odroczonego. Podobne stanowisko zajmują Stip i Lussier (1996) oraz Aleman i in. (1999), którzy również odrzucają przyrównywanie zaburzeń pamięci w schizofrenii do zespołu amnestycznego, powołując się przy tym na wyniki badań dowodzących znacznych zakłóceń w funkcjonowaniu nie tylko pamięci długotrwałej, ale także i krótkotrwałej u osób chorych na schizofrenię.

Aleman i in. (1999) na podstawie metaanalizy 70 studiów nad funkcjonowaniem pamięci w schizofrenii zauważyli także, że znaczny deficyt dotyczy przede wszystkim odtwarzania materiału. Osoby chore na schizofrenię wykonują zadania wymagające przypomnienia przeciętnie o ok. jedno odchylenie standardowe gorzej niż zdrowi. Rozpoznawanie jest natomiast zaburzone w stopniu umiarkowanym. Różnice między poziomem wykonania testów rozpoznawania i odtwarzania przypisywane są nieprawidłowościom przechowywania i/lub słabej organizacji (konsolidacji) materiału w pamięci długotrwałej. Niestety, w niewielu studiach zadbano o to, by poziom trudności zadań rozpoznawania i przypomnienia był wyrównany, przez co pojawiają się przypuszczenia, że stwierdzane dysproporcje między odtwarzaniem a rozpoznawaniem mogą być artefaktem, wynikającym ze złego dopasowania narzędzi badawczych (por. Landrö, 1994; Beatty i in., 1993).

Większość badaczy uważa, że u chorych na schizofrenię utrudniony jest raczej dostęp do pamięci semantycznej niż zaburzona jej zawartość (McKenna i in., 1994). Deficyty odtwarzania wynikają prawdopodobnie z niezdolności do organizowania przyswojonego materiału (Goldberg i in., 1989). Dezorganizacja ta, wg Nathanela-Jamesa i Fritha (1996), prowadzi niejednokrotnie do powstawania konfabulacji. Grzywa i Chlewiński (1984a, b; Chlewiński, Grzywa, 1983) prowadzili badania techniką piktogramu i wysnuli wniosek, że u chorych na schizofrenię zaburzone są funkcje filtrowania i selekcji napływających bodźców oraz osłabiona jest organizacja materiału w pamięci długotrwałej, choć jej zawartość treściowa jest podobna do tej, jaką mają zdrowi (por. Jakubik, 2003). Chociaż zaburzenia uwagi mogą się przyczyniać do pogłębienia deficytów pamięci w schizofrenii, to wydaje się mało prawdopodobne – biorąc pod uwagę zakres i głębokość zaburzeń pamięci – by były one wyłącznie wtórnym efektem dysfunkcji uwagi czy innych zakłóceń procesów przetwarzania informacji (por. Aleman i in., 1999; Landrö, 1994).

2. WYMIARY OBJAWÓW SCHIZOFRENICZNYCH A ZABURZENIA PAMIĘCI

Od lat osiemdziesiątych XX w. bardzo popularny stał się, zaproponowany przez Crowa, podział objawów schizofrenii na pozytywne i negatywne. W tym

prostym modelu do symptomów pozytywnych zaliczone zostały omamy, urojenia i formalne zaburzenia myślenia, podczas gdy objawy negatywne objęły alogię, zblednięcie afektywne i społeczne wycofanie. Prowadzone badania wykazywały, że w porównaniu z pacjentami z dominującymi objawami pozytywnymi, chorzy z objawami negatywnymi odznaczają się gorszym przystosowaniem i rokowaniem, większymi zmianami strukturalnymi mózgu, a także głębszymi deficytami poznawczymi. Ostatecznie analizy pokazują jednak, że model dwuwymiarowy jest zbyt dużym uproszczeniem. W nowszych badaniach analizy czynnikowe zgodnie identyfikują przynajmniej trzy wymiary objawów schizofrenii (por. Basso i in., 1998; Cameron i in., 2002; Wciórka, 1998).

Jako pierwsi, model trójwymiarowy zaproponowali Bilder (1985) oraz Liddle (1987; Liddle, Morris, 1991). W modelu tym symptomy pozytywne podzielone są na objawy dezorganizacji (niedostosowany afekt, formalne zaburzenia myślenia, dziwaczne zachowania) oraz na wymiar zniekształcenia rzeczywistości, do którego należą halucynacje i urojenia. Objawy negatywne nazywane są przez Liddle'a symptomami zubożenia psychoruchowego i obejmują zubożenie mowy, obniżenie spontanicznej aktywności i zblednięcie afektywne (por. Moritz, Andresen i in., 2001; Norman i in., 1997; Wciórka, 1998). Wyniki badań Arndta i in. (1995) sugerują, że wyróżnione trzy wymiary psychopatologiczne wykazują odmiennie wzory zaostżeń i remisji w przebiegu schizofrenii, wydają się zmieniać niezależnie od siebie. Liddle przyporządkował poszczególnym wymiarom hipotetyczne obszary dysfunkcji mózgu i deficyty neuropsychologiczne. Zubożenie psychoruchowe i dezorganizacja wiązane są z różnymi dysfunkcjami płatów czołowych, zaś zniekształcenie rzeczywistości łączone jest z dysfunkcją środkowego płata skroniowego (za: Liddle, Morris, 1991; Norman i in., 1997; Moritz, Andresen i in., 2001). O ile objawy dezorganizacji i objawy negatywne współwystępują z wieloma deficytami poznawczymi, to objawy zniekształcenia rzeczywistości wiążą się z nielicznymi, specyficznymi zaburzeniami, takimi jak np. błędy monitorowania źródła informacji (Nieznański, 2002).

Warte odnotowania są także propozycje podziału objawów na cztery lub pięć grup (por. Bell i in., 1994; Kawasaki i in., 1994; Lindenmayer i in., 1995; Wciórka, 1998), które obok wymienionych grup symptomów wyróżniają niespecyficzną dla schizofrenii, ale przecież bardzo istotną komponentę depresyjną. Jest to tym istotniejsze, że jak dowodzą Brèbion i in. (1997, 2001, por. Lysaker i in., 2000) objawy depresyjne wpływają negatywnie na funkcjonowanie pamięci w sytuacjach wymagających głębszego kodowania materiału. Odczuwany emocjonalny dyskomfort w pewnym sensie pozbawia chorego „energii psychicznej” (czy też motywacji) koniecznej do sprawnego wykonania zadań wymagających większego wysiłku poznawczego.

Biorąc pod uwagę istniejące niezgodności w wynikach badań nad związkami poszczególnych wymiarów psychopatologicznych z procesami poznawczymi, uzasadnione wydają się także propozycje analizy związków pojedynczych symptomów z zaburzeniami poznawczymi (Stolar i in., 1994). Jest to szczególnie owocne w odniesieniu do objawów wytwórczych, gdzie badacze wskazują na specyficzne dysfunkcje poznawcze, które mogą być podłożem urojeń prześladowczych (np. zaburzenia selektywności uwagi, deficyty „teorii umysłu”) czy urojeń

wplywu (np. zaburzenia monitorowania źródła), omamów słuchowych (np. zaburzenia procesów językowych, zaburzenia monitorowania rzeczywistości) itd. (por. Nieznański, 2002, 2003a).

O znaczeniu zaburzeń poznawczych we współczesnych badaniach nad psychopatologią schizofrenii mogą świadczyć próby sformułowania typologii alternatywnej wobec klasyfikacji schizofrenii opartej na analizie symptomów. Można tu wymienić propozycję Heinrichsa i in. (1997, por. McDermid-Vaz, Heinrichs, 2002), którzy wyróżnili podtyp schizofrenii z dominującymi zaburzeniami funkcji wykonawczych, funkcji wykonawczo-motorycznych, z deficytem pamięci, deficytem motorycznym i podtyp z zachowanymi funkcjami poznawczymi. Natomiast Turetsky (2002) oparł swą typologię schizofrenii na rodzaju samych zaburzeń pamięci. Pierwsza grupa pacjentów (z tzw. demencją podkorową) przejawia znaczne zaburzenia bezpośredniego odtwarzania materiału z pamięci przy zachowanym przechowywaniu i nieproporcjonalnie polepszonym zapamiętywaniu w trakcie rozpoznawania. Druga grupa (z tzw. demencją korową) odznacza się znacznym zaburzeniem uczenia się i ograniczoną poprawą zapamiętywania przy rozpoznawaniu. Trzecią grupę stanowią chorzy o relatywnie zachowanych funkcjach pamięci. Podział ten opiera się przede wszystkim na przesłankach neurobiologicznych.

3. MATERIAŁ

3.1. DOBÓR LITERATURY PRZEDMIOTU

Artykuły przeznaczone do szczegółowej weryfikacji pod względem zgodności z założonymi kryteriami wyselekcjonowano na podstawie przeglądu streszczeń artykułów z elektronicznej bazy danych MEDLINE. Były to prace zawierające jednocześnie następujące słowa: *schizophrenia* („schizofrenia”), *verbal memory* lub *verbal learning* („pamięć lub uczenie się werbalne”), *symptom* („objaw”), dodatkowo przejrano prace zawierające równocześnie słowa: *schizophrenia*, *symptom* i *Digit Span* („Powtarzanie Cyfr”) lub *logical memory* („pamięć logiczna”). Potencjalnie istotne dla metaanalizy studia identyfikowano także na podstawie wykazów piśmiennictwa, zawartych w artykułach przeglądowych i wyselekcjonowanych już pracach oryginalnych.

Przegląd literatury ograniczono do prac w języku angielskim, które ukazały się w okresie od 1988 do końca 2002 r. Do niewielkiej części artykułów nie udało się dotrzeć i zweryfikować pod względem zgodności z założonymi kryteriami. Były to te sytuacje, gdy publikacja zamieszczona była w czasopiśmie nie prenumerowanym przez żadną z warszawskich bibliotek naukowych, ponadto adres (e-mail) autora nie był dostępny lub autor nie odpowiedział na prośbę o przesłanie swojego artykułu.

3.2. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADANIA DO METAANALIZY

Biorąc pod uwagę stan badań nad zaburzeniami poznawczymi w schizofrenii i ich relacjami z symptomami schizofrenicznymi, przyjęto, że każde z analizowanych badań powinno spełniać następujące kryteria:

– Badanymi osobami byli chorzy na schizofrenię i/lub zaburzenia schizoafektywne.

– Dokonana została ocena nasilenia objawów za pomocą jednej z uznanych skal klinicznych.

– Zastosowano pomiar zdolności przechowywania w pamięci materiału werbalnego. Wykluczano miary stanowiące łączny wskaźnik funkcjonowania pamięci werbalnej i pamięci wzrokowej.

– Zastosowano korelacyjny model statystyczny, w którym jedną zmienną była ocena funkcjonowania pamięci, a drugą nasilenia symptomów. Zrezygnowano z analizy tych badań, które porównywały wyodrębnione na podstawie dominujących objawów grupy pacjentów. Podejście takie jest bowiem krytykowane ze względu na arbitralność przyjmowanych kryteriów podziału i wykluczanie z badań znacznej części pacjentów, u których w równym stopniu zaznaczone są objawy negatywne i pozytywne (por. Cuesta, Peralta, 1995; Moritz, Andresen, 2001).

Przyjęcie tych kryteriów miało na celu objęcie metaanalizą jak najliczniejszej grupy studiów, przy jednoczesnej maksymalizacji podobieństwa stosowanych w nich metod i procedur badawczych (por. D'Agostino i in., 1995).

4. METODA

4.1. ANALIZY STATYSTYCZNE

W pracy wykorzystano analizę wielkości efektów rekomendowaną przez Schmidta i Huntera. Obliczenia wykonano za pomocą dostępnego w Internecie programu komputerowego META Ralfa Schwarzera (1989). Wartość współczynnika korelacji r , obliczana jest w procedurze Schmidta i Huntera jako średnia ważona ze względu na liczebność poszczególnych prób. Łączna wartość r uzyskana ze wszystkich analizowanych badań była więc wskaźnikiem siły związku między daną zmienną kliniczną a zmienną funkcjonowania pamięci werbalnej. Ponadto za każdym razem obliczano statystkę chi^2 jako wskaźnik heterogeniczności wyników badań. Istotna statystycznie wartość chi^2 świadczy o większej zmienności wielkości efektów poszczególnych badań niż może to wynikać z przyczyn losowych, konieczna jest wówczas dodatkowa analiza przyczyn tej zmienności (za: Schwarzer, 1989; Nieuwenstein i in., 2001; Field, 2001; D'Agostino i in., 1995).

O wpływie zmiennych pośredniczących wnioskowano na podstawie wyników uzyskiwanych w podgrupach studiów, które różniły się wartościami danej zmiennej pośredniczącej. Jako analizy *post hoc* otrzymane w ten sposób rezultaty należy traktować z dużą ostrożnością, zwłaszcza gdy prowadzone są na mało licznej podgrupie badań. Niemniej uzyskane wyniki są istotne w formułowaniu hipotez w przyszłych badaniach odnośnie do wpływu zmiennych pośredniczących (za: Lau i in., 1997; Schwarzer, 1989; Nieuwenstein i in., 2001).

4.2. ZMIENNE KLINICZNE I POZNAWCZE

4.2.1. Skale kliniczne

Najczęściej stosowanymi skalami klinicznymi były skale: SANS – Scale for Assessment of Negative Symptoms, SAPS – Scale for Assessment of Positive Symptoms oraz PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale. Rzadziej stosowane były natomiast: tzw. Skala Manchesterska opracowana przez Krawiecką i in.; skala PANADSS – Positive and Negative and Disorganized Symptoms Sca-

le, która powstała na bazie skal PANSS, SADS i SANS oraz BPRS – Brief Psychiatric Rating Scale. Opis tych narzędzi znajdzie czytelnik w pracy Wciórki (1998). Tabela umieszczona w aneksie zawiera informacje na temat skal klinicznych zastosowanych w każdym z analizowanych badań.

Stosowanie różnych skal klinicznych w znacznym stopniu utrudnia porównywanie wyników uzyskanych w różnych studiach. Skale z różną dokładnością opisują poszczególne symptomy, np. w BPRS i PANSS mowa jest jedynie o „zachowaniach omamowych”, podczas gdy w SAPS wymienia się i oddzielnie ocenia sześć rodzajów omamów. Nie zawsze określonym wymiarom psychopatologicznym przyporządkowywane są te same pozycje z danej skali. Na przykład alogia, która przypisywana jest zazwyczaj do syndromu negatywnego, w studium Bildera i in. (1985) znalazła się wśród objawów dezorganizacji (za: Cuesta, Peralta, 1995). Podobnie słabość uwagi w PANSS należy do objawów ogólnych, zaś w SANS zaburzenia uwagi są objawem negatywnym. Poza tym niekiedy objawy negatywne (np. spowolnienie ruchowe) są objawem ubocznym stosowania klasycznych neuroleptyków, innym razem mogą być nawet konsekwencją objawów pozytywnych (np. urojeniowy lęk przed otoczeniem, a nie brak motywacji do kontaktów z ludźmi, może być przyczyną redukcji kontaktów społecznych pacjenta) (Moritz, Andresen i in., 2001). Kolejnym problemem, który wiąże się z zastosowaniem niektórych skal, jest obecność w nich pozycji, będących kliniczną oceną funkcjonowania poznawczego pacjentów. Na przykład, jako objaw negatywny w PANSS znajduje się pozycja „trudności myślenia abstrakcyjnego”, a w SANS jako objaw negatywny obecne są zaburzenia uwagi. Nie jest wykluczone, że pozycje te są skorelowane ze sprawnością pamięci bardziej niż pozostałe i zawyżają ocenę siły związku całego wymiaru objawów negatywnych z laboratoryjnymi miarami pamięci werbalnej (por. Harvey i in., 1996).

W dziewięciu spośród analizowanych studiów zastosowano podział na trzy wymiary psychopatologiczne, w dziewięciu kolejnych uwzględniono rozróżnienie na objawy pozytywne i negatywne, zaś w dwóch wykorzystano modele pięcioczynnikowe. W kilku pracach zastosowano jednocześnie dwa modele objawów, w jednej badano związki pamięci z samymi objawami negatywnymi. Do celów prowadzonej metaanalizy, łącznie traktowano wymiar zubożenia psychoruchowego z modelu Liddle'a i wymiar negatywny z modelu dwuwymiarowego. Rozróżnienie na objawy pozytywne, dezorganizacji, zniekształcenia rzeczywistości oraz objawy depresyjne i lęk zachowano tylko w metaanalizie związków tych objawów z łączną miarą funkcjonowania pamięci werbalnej. W analizach wpływu zmiennych pośredniczących oraz związków objawów z różnymi funkcjami pamięci łączono wyniki dotyczące objawów dezorganizacji i zniekształcenia rzeczywistości, traktując je jak jeden wymiar objawów pozytywnych. Uproszczenia te były konieczne, aby w prowadzonych metaanalizach nie zredukować z nadto liczby analizowanych studiów w poszczególnych kategoriach.

4.2.2. Miary funkcjonowania pamięci werbalnej

Najchętniej stosowanymi przez badaczy testami pamięci werbalnej są zadania polegające na uczeniu się listy kilkunastu słów. Do tej grupy należą: 1) Słuchowy Test Uczenia się Werbalnego Reya (Rey Auditory Verbal Learning Test,

RAVLT), w którym osoby badane najpierw kilkakrotnie próbują odtworzyć słowa z listy, później zaś, po 15 minutach, mają rozpoznać słowa z listy wśród innych słów; 2) Test Selektynego Przypominania (Selective Reminding Test), gdzie badani odtwarzają słowa z listy, z tą różnicą, że w kolejnych próbach eksperymentator odczytuje tylko te wyrazy, których osoba badana dotąd nie zapamiętała; 3) Kalifornijski Test Uczenia się Werbalnego (California Verbal Learning Test), jest wariantem testu uczenia się listy słów, w którym słowa należą do czterech kategorii semantycznych, a próby odtwarzania powtarza się pięć razy. Tak więc wszystkie z przytaczanych testów opierają się na materiale werbalnym, a liczba elementów przekracza pojemność pamięci krótkotrwałej, angażują więc także zdolność uczenia się, zaś w próbach odroczonej zależą od zdolności przechowywania informacji w pamięci długotrwałej.

Badania przeprowadza się także używając podtestu Powtarzanie Cyfr ze Skali Inteligencji Wechslera (WAIS-R). Zadanie to polega na bezpośrednim powtórzeniu ciągu kilku cyfr w tej samej kolejności, w jakiej zostały podane, lub wspak. W teście tym obok zakresu pamięci bezpośredniej istotną rolę odgrywa także uwaga (por. Machowski, 1993). Dlatego niektórzy badacze wynik traktują jako miarę funkcjonowania uwagi (np. Tabares i in., 2000; Berman i in., 1997). Niemniej większość podręczników psychologii przedstawia technikę bezpośrednio powtarzania serii cyfr jako podstawowy sposób określania pojemności pamięci krótkotrwałej (np. Ashcraft, 1998, s. 98; Baddeley, 1998, s. 28). Baddeley i Hitch (za: Baddeley, 1998) określili pamięć operacyjną, jako system składający się z nadrzędnego „centralnego ośrodka wykonawczego” i dwóch podrzędnych systemów – zapisu wzrokowo-przestrzennego i tzw. pętli fonologicznej. Idąc za tym rozróżnieniem, Perry i in. (2001) zwrócili uwagę na konieczność osobnego oceniania u chorych na schizofrenię pamięci operacyjnej, której funkcje ograniczałyby się do przywoływania i przechowywania przez krótki czas informacji, oraz pamięci operacyjno-wykonawczej, która dodatkowo dokonywałaby manipulacji na posiadanych danych, a więc angażowałaby funkcje centralnego ośrodka wykonawczego. Zadania oceniające pamięć operacyjno-wykonawczą są zależne jednocześnie od wielu specyficznych umiejętności intelektualnych badanego. Test Powtarzanie Cyfr, a zwłaszcza Powtarzanie Cyfr Wprost, byłby „czystą” miarą samej pamięci operacyjnej, pomijającą aspekt wykonawczy.

Bardziej złożonej oceny funkcjonowania pamięci dokonuje się przy zastosowaniu Skali Pamięci Wechslera (Wechsler Memory Scale-Revised, WMS-R), w której oprócz wyniku sumarycznego (odpowiednika ilorazu inteligencji w WAIS-R) uzyskuje się także pięć innych wskaźników: pamięci ogólnej, pamięci werbalnej, pamięci niewerbalnej, uwagi/koncentracji i przypominania odroczonego. Do podtestów pamięci werbalnej należą: Powtarzanie Cyfr; Pamięć Logiczna – podtest, w którym badani odtwarzają z pamięci krótkie opowiadania, oraz Pary Skojarzone Werbalnie, gdzie badani uczą się ośmiu par wyrazów i po pół godzinie odtwarzają drugi wyraz po prezentacji pierwszego z pary (Niedźwieńska, 1999). Tabela umieszczona w aneksie zawiera informacje na temat testów zastosowanych w poszczególnych badaniach.

W przeprowadzonej metaanalizie miary pamięci podzielono na odtwarzanie słów, rozpoznawanie słów oraz testy Powtarzania Cyfr i pamięci logicznej. Z ko-

nieczności nie można było zachować podziału na np. odtwarzanie bezpośrednie i odroczone, ponieważ w większości studiów podawane były od razu wyniki łączne dla obu rodzajów odtwarzania. W przypadku testu Powtarzanie Cyfr, gdy w badaniu podawany był osobno wynik dla powtarzania cyfr wprost, wynik ten uwzględniano w metaanalizie, w kilku sytuacjach podawany był jednak tylko wynik łączny dla wersji wprost i wspak, i z konieczności ten wynik włączano do metaanalizy.

4.3. WYBRANE ZMIENNE POŚREDNICZĄCE

4.3.1. Rozpoznanie

Badania wydają się potwierdzać dość wysoką zgodność rozpoznań stawianych na podstawie najnowszych systemów klasyfikacji zaburzeń psychicznych DSM-IV i ICD-10 (Wciórka 1998, Armenteros i in, 1995). Niemniej możliwe są pewne różnice między obrazem zaburzeń pacjentów zakwalifikowanych do badań na podstawie kryteriów diagnostycznych z różnych systemów. Zdecydowana większość analizowanych studiów przyjmowała bardzo zbliżone wersje klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, tj. DSM-III-R i DSM-IV. Tylko w kilku zastosowano kryteria ICD-10, DSM-III lub RDC. Różnice w diagnozowaniu schizofrenii między DSM-III-R a nowszą DSM-IV sprowadzają się przede wszystkim do wydłużenia z 1 tygodnia do 1 miesiąca kryterium trwania fazy aktywnych symptomów i większej gamy objawów negatywnych wymienianych w DSM-IV. Tak więc do grup badanych dobieranych wg DSM-IV mogło trafiać nieco więcej pacjentów, u których faza aktywnych symptomów była dłuższa, i pacjentów z różnorodnymi objawami negatywnymi.

4.3.2. Czas trwania i przebieg choroby

Prowadzone badania dowodzą występowania zakłóceń funkcjonowania poznawczego i pamięci nie tylko u pacjentów przewlekle chorych, ale także u chorych po pierwszym epizodzie psychiatrycznym (por. Elliott, Sahakian, 1995). Bilder i in. (2000) stosując szeroką baterię testów neuropsychologicznych stwierdzili, że globalne funkcjonowanie poznawcze pacjentów po pierwszym epizodzie psychiatrycznym jest gorsze o ok. 1,5 odchylenia standardowego w porównaniu z osobami zdrowymi. Podobnie jak u pacjentów chorujących przewlekle, na tle tego uogólnionego deficytu funkcje językowe okazują się relatywnie zachowane, najbardziej zaburzona jest właśnie pamięć, zaś umiarkowanie deficytowe są funkcje wykonawcze i motoryczne.

Mimo że nie można mówić o postępującej degradacji pamięci u osób chorych na schizofrenię, większość badań stwierdza, że deficyty pamięci są cięższe u pacjentów chorujących przewlekle. Trzeba przy tym uwzględnić fakt, że chroniczny przebieg zaburzeń schizofrenicznych występuje tylko u części pacjentów. Bardzo prawdopodobne jest, że głębsze deficyty pamięci związane są z gorszym rokowaniem. Stabilność deficytów pamięci potwierdzana jest przez wiele doniesień (np. Rund, 1998; Nopoulos, 1994; Gold i in., 1999; Landrö, 1994). Stawiana jest także hipoteza, że deficyty poznawcze w schizofrenii są w pewnym zakresie stałą cechą związaną z podatnością na zachorowanie, w okresach nasilenia symptomów ten pierwotny deficyt pogłębia się, zaś w czasie remisji objawów funkcjonowanie

pamięci poprawia się (Cantor-Graae i in., 1995; Gruzelier i in. 1999). Należy tu zauważyć, że informacja o tym, gdzie leczeni byli badani pacjenci ma istotne znaczenie, ponieważ można przypuszczać, że wśród chorych leczonych w przychodniach znacznie większa liczba jest w stanie remisji objawów niż wśród chorych hospitalizowanych.

4.3.3. *Farmakoterapia*

Przyjmowanie przez pacjentów leków przeciwpsychotycznych jest zapewne istotną zmienną pośredniczącą w badaniach nad związkami objawów z deficytami poznawczymi (por. Himelhoch i in., 1996). Rola farmakoterapii jest jednak trudna od określenia, ponieważ eksperymentalne manipulowanie tą zmienną jest często niemożliwe ze względów etycznych.

Neuroleptyki redukują nasilenie większości symptomów, choć mogą też prowadzić do powstania wtórnych objawów negatywnych i późnych dyskinez. Przeprowadzone badania nad wpływem neuroleptyków na funkcjonowanie pamięci nie przyniosły jednoznacznych rezultatów. Wydaje się natomiast, że leki przeciwocholinergiczne, często stosowane w celu złagodzenia ubocznych skutków działania klasycznych neuroleptyków, w istotnym stopniu pogłębiają dysfunkcje pamięci. Negatywny wpływ na funkcjonowanie pamięci zdają się mieć także trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz węglan litu. W analizowanych tu badaniach rzadko można znaleźć szczegółowe dane na temat dodatkowych leków podawanych pacjentom obok głównego neuroleptyku. Niekiedy dawki klasycznych neuroleptyków przeliczane są na równoważną ilość chlorpromazyny. Procedura taka nie ma jednak wystarczającego uzasadnienia wobec coraz powszechniej używanych „atypowych” neuroleptyków (Stip, 1996; King, 1994; McCreadie i in., 1997; Landrö, 1994).

4.3.4. *Płeć*

Biorąc pod uwagę gorsze rokowanie, częstsze anomalie zachowania w okresie poprzedzającym rozpoznanie choroby, a także wcześniejszy wiek zachorowania w populacji mężczyzn niż kobiet, można także oczekiwać głębszych deficytów funkcjonowania poznawczego u chorych na schizofrenię mężczyzn. Taką hipotezę wspiera jedynie część wyników (np. Goldstein i in., 1998), inne zaś prace, np. Lewine'a i in. (1996) czy Gruzelierra i in. (1999), wskazują na poważniejsze deficyty pamięci werbalnej u kobiet i to zarówno w grupach pacjentów z przewagą objawów aktywnej psychozy, jak i objawów negatywnych. Malla i in. (2001) uzytkali wyniki świadczące o występowaniu istotnej korelacji objawów zubożenia psychoruchowego z funkcjonowaniem pamięci logicznej tylko u chorych na schizofrenię kobiet. Wydaje się więc, że różnice w proporcjach mężczyzn i kobiet w badanych grupach pacjentów mogą, przynajmniej w części, odpowiadać za różnice w wynikach prowadzonych studiów.

5. WYNIKI

Przeprowadzona metaanaliza 19 badań, w których uczestniczyło łącznie 922 pacjentów, potwierdziła istotne związki nasilenia objawów negatywnych z funkcjonowaniem pamięci werbalnej. Związki te dotyczyły przede wszystkim wyma-

gających większego wysiłku poznawczego zadań odtwarzania opowiadań lub listy słów. Natomiast związki z łatwiejszymi zadaniami rozpoznawania słów i odtwarzania cyfr z pamięci krótkotrwałej nie okazały się istotne. Metaanaliza badań nad związkami odtwarzania słów z objawami negatywnymi wykazała heterogeniczność analizowanych wyników.

Metaanaliza 14 studiów, w których brało udział 655 osób chorych na zaburzenia schizofreniczne, wykazała brak istotnego związku objawów pozytywnych z funkcjonowaniem pamięci werbalnej. Gdy jednak rozpatrywano osobno objawy dezorganizacji i objawy zniekształcenia rzeczywistości (omamy i urojenia), okazało się, że te pierwsze istotnie wiążą się z funkcjonowaniem pamięci werbalnej.

W 4 studiach badano związki lęku i depresji z pamięcią werbalną, ich metaanaliza potwierdziła występowanie istotnej korelacji między zmiennymi (zob. tabela 1).

Tabela 1. Wyniki metaanaliz korelacji różnych miar pamięci werbalnej z poszczególnymi wymiarami symptomów (wg metody Schmidta i Huntera)

Pamięć	Wymiary symptomów	n	k	r	p=	homogeniczność
PAMIĘĆ WERBALNA*	negatywne**	922	19	-0,21	0,000	$\chi^2 = 22,74$; p=0,20
	pozytywne	655	14	-0,08	0,014	$\chi^2 = 13,24$; p=0,43
	dezorganizacja	344	8	-0,18	0,000	$\chi^2 = 4,25$; p=0,75
	halucynacje i urojenia	250	5	-0,1	0,064	$\chi^2 = 2,40$; p=0,66
	depresja lub lęk	129	4	-0,26	0,002	$\chi^2 = 4,77$; p=0,19
Odtwarzanie słów	negatywne**	440	7	-0,36	0,000	$\chi^2 = 13,20$; p=0,04
	pozytywne***	440	7	-0,06	0,107	$\chi^2 = 7,48$; p=0,27
Rozpoznawanie słów	negatywne**	127	4	-0,10	0,127	$\chi^2 = 6,34$; p=0,10
	pozytywne***	127	4	0,01	0,465	$\chi^2 = 1,10$; p=0,78
Pamięć logiczna	negatywne**	189	4	-0,22	0,001	$\chi^2 = 2,37$; p=0,50
	pozytywne***	145	3	-0,15	0,035	$\chi^2 = 0,37$; p=0,83
Powtarzanie Cyfr	negatywne**	314	8	-0,10	0,036	$\chi^2 = 2,63$; p=0,92
	pozytywne***	270	7	-0,11	0,031	$\chi^2 = 6,54$; p=0,36

* łączne wyniki dla różnych rodzajów testów pamięci werbalnej

** objawy negatywne lub objawy zubożenia psychoruchowego

*** objawy pozytywne lub objawy dezorganizacji lub objawy zniekształcenia rzeczywistości

Wpływ zmiennych pośredniczących oceniano oddzielnie dla objawów pozytywnych i negatywnych. Wydaje się, że związki pamięci werbalnej z objawami negatywnymi są silniejsze, gdy wśród badanych jest więcej kobiet, pacjenci przebywają w szpitalu, ich czas chorowania jest krótszy, a przyjmowane dawki chlorpromazyny niższe (zob. tabela 2). Objawy pozytywne (lub poszczególne ich podgrupy) wiążą się silniej z pamięcią werbalną, gdy wśród badanych chorych jest więcej kobiet, przyjęto kryteria diagnostyczne DSM-III-R zamiast DSM-IV, a czas chorowania jest krótszy (zob. tabela 3). Wiek okazał się zmienną pośredniczącą o znikomym znaczeniu dla siły związku między objawami a funkcjonowaniem pamięci werbalnej.

Tabela 2. Wyniki metaanaliz korelacji pamięci werbalnej z objawami negatywnymi z uwzględnieniem poszczególnych zmiennych pośredniczących

Zmienne pośredniczące	n	k	r	p=	homogeniczność
Wiek powyżej 40 lat	471	9	-0,21	0,000	$\chi^2 = 12,99$; p=0,11
poniżej 40 lat	451	10	-0,21	0,000	$\chi^2 = 9,75$; p=0,37
Płeć poniżej 70 % badanych to mężczyźni	529	9	-0,28	0,000	$\chi^2 = 7,83$; p=0,45
powyżej 70 % badanych to mężczyźni	332	8	-0,10	0,035	$\chi^2 = 5,88$; p=0,55
Diagnoza wg kryteriów DSM-III-R	537	8	-0,21	0,000	$\chi^2 = 10,72$; p=0,15
wg kryteriów DSM-IV	205	6	-0,19	0,003	$\chi^2 = 8,45$; p=0,13
Miejsce leczenia opieka ambulatoryjna	215	4	-0,12	0,036	$\chi^2 = 2,89$; p=0,41
hospitalizacja	493	11	-0,23	0,000	$\chi^2 = 16,39$; p=0,09
Czas trwania choroby powyżej 9 lat	199	6	-0,11	0,055	$\chi^2 = 4,88$; p=0,43
poniżej 9 lat	268	5	-0,17	0,002	$\chi^2 = 6,56$; p=0,16
Dobowa dawka chlorpromazyny powyżej 500 mg	273	6	-0,11	0,033	$\chi^2 = 2,44$; p=0,78
poniżej 500 mg	231	5	-0,17	0,004	$\chi^2 = 4,28$; p=0,37

Tabela 3. Wyniki metaanalizy korelacji pamięci werbalnej z objawami pozytywnymi lub objawami zniekształcenia rzeczywistości i dezorganizacji z uwzględnieniem poszczególnych zmiennych pośredniczących

Zmienne pośredniczące	n	k	r	p=	homogeniczność
Wiek powyżej 40 lat	427	8	-0,12	0,005	$\chi^2 = 5,86$; p=0,55
poniżej 40 lat	451	10	-0,08	0,046	$\chi^2 = 7,98$; p=0,54
Płeć poniżej 70 % badanych to mężczyźni	485	8	-0,13	0,002	$\chi^2 = 1,84$; p=0,97
powyżej 70 % badanych to mężczyźni	332	8	-0,05	0,196	$\chi^2 = 10,68$; p=0,15
Diagnoza wg kryteriów DSM-III-R	537	8	-0,16	0,000	$\chi^2 = 2,97$; p=0,89
wg kryteriów DSM-IV	161	5	-0,04	0,300	$\chi^2 = 1,13$; p=0,89
Miejsce leczenia opieka ambulatoryjna	215	4	-0,14	0,017	$\chi^2 = 1,01$; p=0,80
hospitalizacja	493	11	-0,11	0,006	$\chi^2 = 5,59$; p=0,85
Czas trwania choroby powyżej 9 lat	155	5	-0,02	0,390	$\chi^2 = 1,12$; p=0,89
poniżej 9 lat	268	5	-0,13	0,016	$\chi^2 = 0,68$; p=0,95
Dobowa dawka chlorpromazyny powyżej 500 mg	273	6	-0,16	0,005	$\chi^2 = 3,42$; p=0,63
poniżej 500 mg	187	4	-0,11	0,063	$\chi^2 = 1,79$; p=0,62

6. OMÓWIENIE WYNIKÓW

Uzyskane rezultaty metaanalizy świadczą o istotnym związku między nasileniem objawów negatywnych a funkcjonowaniem pamięci werbalnej. Wielkość efektu sugeruje jednak, że współzależność zmiennych jest słaba. Metaanaliza, choć oparta tylko na czterech studiach, potwierdziła istotne znaczenie objawów depresyjnych dla funkcjonowania pamięci werbalnej. Wynik ten skłania do ostrożniejszego traktowania uzyskanych korelacji między pamięcią a symptomami negatywnymi w studiach, które nie wyróżniały wymiaru depresyjnego. Jak wskazuje Brèbion i in. (1997) między symptomami depresyjnymi i negatywnymi zachodzi podobieństwo, które, przy braku szczególnej dbałości ze strony badaczy o rozróżnienie tych grup objawów, może prowadzić do zniekształcenia oceny

nasilenia objawów negatywnych. Ponadto, przeprowadzona metaanaliza wykazała, że nasilenie objawów negatywnych wiąże się z poziomem wykonania testów pamięci wymagających większego wysiłku poznawczego badanych. Podobne zależności Brébion i in. (1997, 2001) wykryli względem objawów depresyjnych. Wskazuje to na konieczność dokładnego różnicowania objawów negatywnych i depresyjnych w przyszłych studiach. Duże znaczenie miałyby stosowanie odrębnej skali do oceny objawów depresyjnych, ponieważ w powszechnie stosowanych ogólnych skalach psychopatologicznych symptomy te są słabo reprezentowane. Pomocna w tym względzie byłaby na pewno tzw. Skala Calgary, która przeznaczona jest do oceny nasilenia symptomów depresyjnych u osób z rozpoznaniem schizofrenii (Szafrński, 1997).

Przeprowadzona metaanaliza potwierdziła zasadność podziału objawów pozytywnych na symptomy zniekształcenia rzeczywistości i symptomy dezorganizacji. Te dwie grupy objawów wykazują odmienne relacje z funkcjonowaniem poznawczym osób chorych na schizofrenię. Tylko objawy dezorganizacji wydają się istotnie korelować z pamięcią werbalną, podczas gdy halucynacje i urojenia nie są związane z podstawowymi miarami pamięci werbalnej. Wiele badań dowodzi, że objawy zniekształcenia rzeczywistości związane są tylko z zaburzeniami specyficznych procesów pamięciowych, takich jak monitorowanie źródła informacji, zapamiętywanie następstwa zdarzeń w czasie, przetwarzanie kontekstu i in. (Nieznański, 2002).

Przedstawione rezultaty wskazują na istotne znaczenie niektórych zmiennych pośredniczących. Wydaje się, że dawka neuroleptyku może mieć inne znaczenie przy ocenie korelacji pamięci z objawami pozytywnymi i negatywnymi. Prawdopodobnie jest to związane z tym, że wyższe dawki są podawane pacjentom o bardziej nasilonych objawach pozytywnych, natomiast wysokość dawki nie wiąże się z nasileniem objawów negatywnych. Przeprowadzona metaanaliza potwierdza znaczenie płci osób. W grupach o mniejszej przewadze liczebnej mężczyzn nad kobietami korelacje funkcjonowania pamięci z objawami negatywnymi były silniejsze, co jest zgodne z rezultatami badań Malla i in. (2001). Wyższe korelacje uzyskiwane są między zmiennymi w grupach pacjentów hospitalizowanych niż ambulatoryjnych, co prawdopodobnie wynika z większej wariacji nasilenia symptomów w pierwszej grupie. Przyjęcie za kryterium włączenia do grupy badanych diagnozy ustalonej na podstawie DSM-III-R lub DSM-IV miało znaczenie jedynie wobec korelacji funkcjonowania pamięci z objawami pozytywnymi, co trudno wyjaśnić samymi różnicami w kryteriach stosowanych przez wymienione klasyfikacje. Większe znaczenie niż system diagnostyczny może mieć włączenie lub wykluczenie zaburzeń schizoafektywnych przy kompletowaniu grupy osób badanych. Obecność zaburzeń nastroju może znacznie wpływać na wykonanie trudniejszych testów pamięci werbalnej, o czym przekonują studia prowadzone przez Brébiona i in. (1997, 2001). Niektóre badania dowodzą ponadto, że w testach odroczonego odtwarzania słów pacjenci z rozpoznaniem schizofrenii uzyskują gorsze rezultaty niż chorzy z rozpoznaniem zaburzeń schizoafektywnych (Beatty i in., 1993). Zbyt mało jednak badań prowadzono na pacjentach z rozpoznaniem zaburzeń schizoafektywnych, aby uwzględnić tę zmienną pośredniczącą w metaanalizie.

Uzyskane wyniki, potwierdzając istnienie związków między nasileniem objawów negatywnych i dezorganizacji a pamięcią werbalną, wskazują na potrzebę prowadzenia intensywnych prac nad programami rehabilitacji funkcjonowania pamięci w schizofrenii. Tym bardziej że doniesienia w literaturze przedmiotu uznają zgodnie pamięć werbalną za zmienną poznawczą o największym znaczeniu dla różnych aspektów funkcjonowania społecznego osób chorych na schizofrenię (Green i in., 2000; Nieznański, 2003b). Wyniki badań nad efektywnością treningów umiejętności poznawczych nie są, jak dotąd, jednoznaczne, potrzeba więc dalszego udoskonalania metod ich prowadzenia. Część prac potwierdza możliwość uzyskania poprawy funkcjonowania pamięci u osób chorych na schizofrenię (m.in. Nieznański i in., 2003), inne sugerują, że poprawa wykonania trenowanych zadań pamięciowych może nie ulegać generalizacji na inne zadania i na codzienne funkcjonowanie pacjenta (Medalia i in., 2000, por. Nieznański, 2000).

7. WNIOSKI

– Funkcjonowanie pamięci werbalnej u osób chorych na schizofrenię jest w istotnym stopniu związane z nasileniem objawów negatywnych i symptomów dezorganizacji. Nasilenie halucynacji i urojeń nie wiąże się z deficytami pamięci werbalnej.

– W przyszłych badaniach nad związkami pamięci werbalnej z symptomatologią konieczne jest włączenie oceny nasilenia objawów depresyjnych. Należy również dołożyć starań, by dokładnie różnicować właściwe objawy negatywne od objawów ubocznych stosowania neuroleptyków oraz od objawów depresyjnych.

– Prowadząc badania nad relacjami objawów z funkcjonowaniem pamięci werbalnej należy zwrócić szczególną uwagę na staranne kontrolowanie wpływu zmiennych pośredniczących, takich jak płeć, czas trwania choroby i stosowana farmakoterapia.

BIBLIOGRAFIA

- *Addington, J., Addington, D. (1999). Neurocognitive and social functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 173-182.
- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. H. F., Kahn, R. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1358-1366.
- American Psychiatric Association (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised*. Washington: APA.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington: APA.
- Armenteros, J. L., Fennelly, B. W., Hallin, A., Adams, P. B., Pomerantz, P., Mitchell, M., Sanchez, L. E., Campbell, M. (1995). Schizophrenia in hospitalized adolescents: clinical diagnosis, DSM-III-R, DSM-IV, and ICD-10 criteria. *Psychopharmacology Bulletin*, 31, 383-387.
- Arndt, S., Andreasen, N. C., Flaum, M., Miller, D., Nopoulos, P. (1995). A longitudinal study of symptom dimensions in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 52, 352-360.

* Gwiazdką wyróżniono studia włączone do metaanalizy.

- Ashcraft, M. H. (1998). *Fundamentals of cognition*. New York: Addison-Wesley-Longman.
- Basso, M. R., Nasrallah, H. A., Olson, S. C., Bornstein, R. A. (1998). Neuropsychological correlates of negative, disorganized and psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 31, 99-111.
- Beatty, W. W., Jovic, Z., Monson, N., Staton, D. (1993). Memory and frontal lobe dysfunction in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 181, 448-453.
- Bell, M. D., Lysaker, P. H., Beam-Goulet, J. L., Milstein, R. M., Lindenmayer, J.-P. (1994). Five-component model of schizophrenia: assessing the factorial invariance of the Positive and Negative Syndrome Scale. *Psychiatry Research*, 52, 295-303.
- *Berman, I., Viegner, B., Merson, A., Allan, E., Pappas, D., Green, A. I. (1997). Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 25, 1-10.
- Bilder, R., Goldman, R., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J. A., Pappadopulos, E., Willson, D. F., Alvir, J. M. J., Woerner, M. G., Geisler, S., Kane, J. M., Liberman, J. A. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *American Journal of Psychiatry*, 157, 549-559.
- Bilder, R. M., Mukherjee, S., Rieder, R. O., Pandurangi, A. K. (1985). Symptomatic and neuropsychological components of defect states. *Schizophrenia Bulletin*, 11, 409-419.
- Brèbion, G., Gorman, J. M., Malaspina, D., Sharif, Z., Amador, X. (2001). Clinical and cognitive factors associated with verbal memory tasks performance in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158, 758-764.
- *Brèbion, G., Smith, M. J., Amador, X., Malaspina, D., Gorman, J. M. (1998). Word recognition, discrimination accuracy, and decision bias in schizophrenia: association with positive symptomatology and depressive symptomatology. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 186, 604-609.
- *Brèbion, G., Smith, M. J., Amador, X., Malaspina, D., Gorman, J. M. (1997). Clinical correlates of memory in schizophrenia: differential links between depression, positive and negative symptoms, and two types of memory impairment. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1538-1543.
- Cameron, A. M., Oram, J., Geffen, G. M., Kavanagh, D. J., McGrath, J. J., Geffen, L. B. (2002). Working memory correlates of three symptom clusters in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 110, 49-61.
- Cantor-Graae, E., Warkentin, S., Nilsson, A. (1995). Neuropsychological assessment of schizophrenic patients during a psychotic episode: persistent cognitive deficit? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 91, 283-288.
- Chlewiński, Z., Grzywa, A. (1983). Obrazowe i symboliczne przedstawienie pojęć abstrakcyjnych przez chorych na schizofrenię paranoidalną. (Rola selektywnej uwagi i pamięci). *Przegląd Psychologiczny*, 26, 797-813.
- *Cuesta, M. J., Peralta, V. (1995). Cognitive disorders in positive, negative, and disorganization syndromes of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 58, 227-235.

- D'Agostino, R. B., Weintraub, M. (1995). Meta-analysis: a method for synthesizing research. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 58, 605-616.
- Elliott, R., Sahakian, B. J. (1995). The neuropsychology of schizophrenia: relations with clinical and neurobiological dimensions. *Psychological Medicine*, 25, 581-594.
- Field, A. P. (2001). Meta-analysis of correlation coefficients, a Monte Carlo comparison of fixed- and random-effects methods. *Psychological Methods*, 6, 161-180.
- *Franke, P., Maier, W., Hardt, J., Frieboes, R., Lichtermann, D., Hain, C. (1993). Assessment of frontal lobe functioning in schizophrenia and unipolar major depression. *Psychopathology*, 26, 76-84.
- Gold, S., Arndt, S., Nopoulos, P., O'Leary, D. S., Andreasen, N. C. (1999). Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1342-1348.
- *Goldberg, T. E., Weinberger, D. R., Pliskin, N. H., Berman, K. F., Podd, M. H. (1989). Recall memory deficit in schizophrenia. A possible manifestation of prefrontal dysfunction. *Schizophrenia Research*, 2, 251-257.
- Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Goodman, J. M., Koren, D., Lee, H., Weintraub, S., Tsuang, M. T. (1998). Are there sex differences in neuropsychological functions among patients with schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, 155, 1358-1364.
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the „right stuff”? *Schizophrenia Bulletin*, 26, 119-136.
- Gruzelier, J. H., Wilson, L., Liddiard, D., Peters, E., Pusavat, L. (1999). Cognitive asymmetry patterns in schizophrenia: active and withdrawn syndromes and sex differences as moderators. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 349-362.
- Grzywa, A., Chlewiński, Z. (1984a). Związek przetwarzania informacji z pamięcią krótko- i długotrwałą u chorych na schizofrenię paranoidalną. *Psychiatria Polska*, 18, 219-224.
- Grzywa, A., Chlewiński, Z. (1984b). Analiza błędów w transformacji pojęć abstrakcyjnych u chorych na schizofrenię paranoidalną. *Psychiatria Polska*, 18, 333-338.
- *Hammer, M. A., Katsanis, J., Iacono, W. G. (1995). The relationship between negative symptoms and neuropsychological performance. *Biological Psychiatry*, 37, 828-830.
- *Harvey, P. D., Lombardi, J., Leibman, M., White, L., Parrella, M., Powchik, P., Davidson, M. (1996). Cognitive impairment and negative symptoms in geriatric chronic schizophrenic patients: a follow-up study. *Schizophrenia Research*, 22, 223-231.
- Heinrichs, R. W., Ruttan, L., Zakzanis, K., Case, D. (1997). Parsing schizophrenia with neurocognitive tests, evidence of stability and validity. *Brain and Cognition*, 35, 207-224.
- Hemelhof, S., Taylor, S. F., Goldman, R. S., Tandon, R. (1996). Frontal lobe tasks, antipsychotic medication, and schizophrenia syndromes. *Biological Psychiatry*, 39, 227-229.

- Jakubik, A. (2003) *Zaburzenia osobowości*. (wyd. 3.). Warszawa: PZWL.
- Kawasaki, Y., Maeda, Y., Sakai, N., Higashima, M., Urata, K., Yamaguchi, N., Kurachi, M. (1994). Evaluation and interpretation of symptom structures in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89, 399-404.
- *Keilp, J. G., Sweeney, J. A., Jacobsen, P., Solomon, C., St. Louis, L., Deck, M., Frances, A., Mann, J. J. (1988). Cognitive impairment in schizophrenia, specific relations to ventricular size and negative symptomatology. *Biological Psychiatry*, 24, 47-55.
- King, D. J. (1994). Psychomotor impairment and cognitive disturbances induced by neuroleptics. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89 (supl. 380), 53-58.
- Landrö, N. I. (1994). Memory function in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 90 (supl. 384), 87-94.
- Lau, J., Ioannidis, J. P. A., Schmid, C. H. (1997). Quantitative synthesis in systematic reviews. *Annals of Internal Medicine*, 127, 820-826.
- Lewine, R. R. J., Walker, E. F., Shurett, R., Caudle, J., Haden, C. (1996). Sex differences in neuropsychological functioning among schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 153, 1178-1184.
- Liddle, P. F. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia: a re-examination of the positive-negative dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 151, 145-151.
- Liddle, P. F., Morris, D. L. (1991). Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *British Journal of Psychiatry*, 138, 340-345.
- Lindenmayer, J.-P., Grochowski, S., Hyman, R. B. (1995). Five factor model of schizophrenia: replication across samples. *Schizophrenia Research*, 14, 229-34.
- Lysaker, P. H., Bell, M. D., Greig, T. C., Bryson, G. J. (2000). Emotional discomfort and impairments in verbal memory in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 97, 51-59.
- Machowski, A. (1993). Powtarzanie Cyfr. W: J. Brzeziński, E. Hornowska (red.), *Skala Inteligencji Wechslera WAIS-R. Polska adaptacja, standaryzacja, normalizacja i wykorzystanie w diagnostyce psychologicznej*. Warszawa: PWN, 165-167.
- Malla, A. K., Norman, R. M. G., Morrison-Stewart, S., Williamson, P. C., Helmes, E., Cortese, L. (2001). Does sex influence the relation between symptoms and neurocognitive functions in schizophrenia? *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 26, 49-54.
- *McCreadie, R. G., Latha, S., Thara, R., Padmavathi, R., Ayankaran, J. R. (1997). Poor memory, negative symptoms and abnormal movements in never-treated Indian patients with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 171, 360-363.
- McDermid Vaz, S. A., Heinrichs, R. W. (2002). Schizophrenia and memory impairment: evidence for a neurocognitive subtype. *Psychiatry Research*, 113, 93-105.
- McKenna, P. J., Mortimer, A. M., Hodges, J. R. (1994). Semantic memory and schizophrenia. W: A. S. David, J. C. Cutting (red.), *The neuropsychology of schizophrenia*. Hove: Lawrence Erlbaum Associates, 163-178.
- McKenna, P. J., Tamlyn, D., Lund, C. E., Mortimer, A. D., Hammond, S., Baddeley, A. B. (1990). Amnesic syndrome in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 20, 967-972.

- Medalia, A., Revheim, N., Casey, M. (2000). Remediation of memory disorders in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 30, 1451-1459.
- *Moritz, S., Andresen, B., Jacobsen, D., Mersmann, K., Wilke, U., Lambert, M., Naber, D., Krausz, M. (2001). Neuropsychological correlates of schizophrenic syndromes in patients with atypical neuroleptics. *European Psychiatry*, 16, 354-361.
- *Moritz, S., Heeren, D., Andresen, B., Krausz, M. (2001). An analysis of the specificity and the syndromal correlates of verbal memory impairments in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 101, 23-31.
- *Morrison-Stewart, S. L., Williamson, P. C., Corning, W. C., Kutcher, S. P., Snow, W. G., Merskey, H. (1992). Frontal and non-frontal lobe neuropsychological tests performance and clinical symptomatology in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 22, 353-359.
- Nathaniel-James, D. A., Frith, C. D. (1996). Confabulation in schizophrenia: evidence of a new form? *Psychological Medicine*, 26, 391-399.
- Niedźwieńska, A. (1999). Rodzaje testów do badania pamięci. *Przegląd Psychologiczny*, 42, 69-90.
- Nieuwenstein, M. R., Aleman, A., de Haan, E. H. F. (2001). Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia, a meta-analysis of WCST and CPT studies. *Journal of Psychiatric Research*, 35, 119-125.
- Nieznański M. (2000). Trening umiejętności poznawczych – możliwości i ograniczenia nowej formy rehabilitacji w schizofrenii. *Psychiatria Polska*, 34, 267-274.
- Nieznański, M. (2002). Przetwarzanie kontekstu i monitorowanie źródła informacji w schizofrenii. *Psychiatria Polska*, 36, 731-743.
- Nieznański, M. (2003a). Czynniki poznawcze w genezie przekonań urojeniowych. *Studia Psychologica*, 4, 151-161.
- Nieznański, M. (2003b). Znaczenie deficytów poznawczych dla funkcjonowania społecznego chorych na schizofrenię. *Wiadomości Psychiatryczne*, 6, 125-131.
- *Nieznański, M., Chojnowska, A., Duński, W., Czerwińska, M., Walczak, S. (2001). *Insight, symptoms and cognitive functioning in outpatients with schizophrenia*. niepublikowany maszynopis, Warszawa: IPiN.
- Nopoulos, P., Flashman, L., Flaum, M., Arndt, S., Andreasen, N. (1994). Stability of cognitive functioning early in the course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 14, 29-37.
- *Norman, R. M. G., Malla, A. K., Morrison-Stewart, S. L., Helmes, E., Williamson, P. C., Thomas, J., Cortese, L. (1997). Neuropsychological correlates of syndromes in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 170, 134-139.
- Perry, W., Heaton, R. K., Potterat, E., Roebuck, T., Minassian, A., Braff, D. L. (2001). Working memory in schizophrenia: transient “online” storage versus executive functioning. *Schizophrenia Bulletin*, 27, 157-176.
- Rund, B. R. (1998). A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 425-435.
- Schröder, J., Tittel, A., Stockert, A., Karr, M. (1996). Memory deficits in subsyndromes of chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 21, 19-26.

- Schwarzer, R. (1989). *META*. (program komputerowy dostępny na stronie, www.fu-berlin.de/gesund/gesu_engl/meta_e.htm)
- Stip, E. (1996). Memory impairment in schizophrenia, perspectives from psychopathology and pharmacotherapy. *Canadian Journal of Psychiatry*, 41 (supl. 2), S27-S34.
- Stip, E., Lussier, I. (1996). The heterogeneity of memory dysfunction in schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*, 41 (supl. 1), S14-S20.
- *Stolar, N., Berenbaum, H., Banich, M. T., Barch, D. (1994). Neuropsychological correlates of alogia and affective flattening in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 35, 164-172.
- Szafrański, T. (1997). Skala Calgary do oceny depresji w schizofrenii. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 6, 333-343.
- *Tabar, R., Sanjuán, J., Gómez-Beneyto, M., Leal, C. (2000). Correlates of symptom dimensions in schizophrenia obtained with the Spanish version of the Manchester Scale. *Psychopathology*, 33, 259-264.
- Tamlyn, D., McKenna, P. J., Mortimer, A. D., Lund, C. E., Hammond, S., Baddeley, A. B. (1992). Memory impairment in schizophrenia: its extent, affiliations and neuropsychological character. *Psychological Medicine*, 22, 101-115.
- Turetsky, B. I., Moberg, P. J., Mozley, L. H., Moelter, S. T., Agrin, R. N., Gur, R. C., Gur, R. E. (2002). Memory-delineated subtypes of schizophrenia: relationship to clinical, neuroanatomical, and neurophysiological measures. *Neuropsychology*, 16, 481-490.
- *Walder, D. J., Walker, E. F., Lewine, R. J. (2000). Cognitive functioning, cortisol release, and symptom severity in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 48, 1121-1132.
- Wciórka, J. (1998). Współczesna diagnostyka schizofrenii. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 7, 117-134.
- Wciórka, J., Anczewska, M., Bembenek, A., Gołębiewska, M., Hochlewicz, A., Nurowska, K., Schaeffer, E., Skowrońska, J., Stanikowska, I., Tarczyńska, K. (1998). Profil psychopatologiczny ostrych zespołów schizofrenicznych rozpoznawanych wg kryteriów ICD-10 i DSM-IV. *Psychiatria Polska*, 32, 251-264.

ANEKS – STUDIA PODDANE METAANALIZIE

Autor i data publikacji	n	wiek	% męż-czyn	lata edukacji	diagnoza	Miejsce leczenia	Czas trwania choroby	Farmakoterapia, dawka mg ekw. chlorpromazyny	Skala kliniczna/ wymiary	Metoda badania pamięci werbalnej
1) Nieznański i in., niepublikowane	27	44,8 (9,6)	48,1	12,5 (2,8)	22 sch, 5 schaf ICD-10	amb	18,0 (8,7), chr	bd	PANSS / 2 i 5	Uczenie się listy 15 słów odtwarzanie bezpośrednie i odroczone
2) Moritz, Andresen i in., 2001	47	31,8 (10,7)	65,9	11,0 (1,7)	sch DSM-IV i ICD-10	hosp	6,7 (8,1)	335,8 (225,4) n. atypowe	PANADSS / 3	Powtarzanie Cyfr Wprost i Wspak
3) Moritz, Heeren i in., 2001	25	30,76 (10)	64%	11,12 (1,8)	sch DSM-IV	hosp	6,46 (6,6)	bd	PANADSS / 3	RAVLT odtw. bezpośrednie odroczone i rozpoznawanie
4) Tabares i in., 2000	78	25,8 (6,5)	71,8	bd	sch DSM-III-R	15 hosp, 63 amb	5,88 (4,49)	600 (400)	Skala Manchesterska/3	Powtarzanie Cyfr
5) Walder i in., 2000	18	36,72 (11,66)	55,5	bd	12 sch, 6 schaf DSM-IV	hosp i amb	bd	bd	SAPS/SANS / 3z CVLT	miara łączna złożona i testów werbalnych z WMS-R
6) Addington i Addington, 1999	80	36 (9,5)	67,5	12,0 (1,7)	sch DSM-III-R	amb	bd	509,96	PANSS / 2	miara łączna z testów werbalnych WMS-R
7) Brébion i in., 1998	40	34,1 (11,1)	70	12,1 (2,4)	sch DSM-IV	hosp	11,7 (10,2)	339,2 (346,0)	PANSS, Sk. Hamiltona/3	trafność rozpoznawania (16 słów) bezpośrednia i odroczone
8) Berman i in., 1997	30	50,6 (11,1)	97	12,3 (1,7)	sch DSM-III-R	hosp	bd, chr	684,5 (279)	PANSS / 2	Powtarzanie Cyfr Wprost i Wspak
9) Norman i in., 1997	87	33,3	65,5	bd	sch DSM-III-R	hosp i amb	5,9	316,6	SANS, SAPS / 3	WMS pamięć logiczna; RAVLT odtwarzanie bezpośrednie i odroczone
10) McCredie i in., 1997*	44	62	56,7	***	sch DSM-IV	bd	13,9	19 bez leków 25 leczonych dawkami 100-200	PANSS / 1 (neg) 1	WMS powtarzanie cyfr, pamięć logiczna
11) Brébion i in., 1997	31	35,3 (10,9)	74,2	12,1 (2,6)	sch DSM-IV	hosp (10,8)	12,7	bd	PANSS, Sk Hamiltona/3	Powtarzanie Cyfr Wprost i Wspak, trafność rozpoznawania i odtwarzanie słów z listy

Autor i data publikacji	n	wiek	% męż-cyżn	lata edukacji	diagnoza	Miejsce leczenia	Czas trwania choroby	Farmakoterapia, dawka mg ekw. chlorpromazyny	Skala kliniczna/ wymiary	Metoda badania pamięci werbalnej
12) Harvey i in., 1996	174	75,3 (6,8)	55	9,26 (2,63)	sch DSM-III-R	hosp	bd, chr	bd	PANSS / 2	odtworzenie słów bezpośrednio
13) Hammer i in., 1995	65	28,28 (4,75)	87,8	bd	sch DSM-III i RDC	bd	bd, chr	bd	SANS, PSE / 2	RAVLT liczba odtworzonych słów
14) Cuesta & Peralta, 1995	31**	27,7 (7,45)*	77,5	10,33 (2,77)	sch DSM-III-R	hosp	6,7 (6,61)	1203,19 (749,54)	SANS, SAPS / 3	bezpośrednie i odroczone zapamiętywanie tekstu
15) Stolar i in., 1994	27	36,0 (10,7)	78	bd	sch DSM-III-R	hosp	14,4 (9,5)	1230,7 (1226,0)	SANS, SAPS / 3	Powtarzanie Sekwencji Cyfr
16) Franke i in., 1993	30	30,1 (7,3)	bd	bd	sch wg RDC	hosp	bd	0	SANS, SAPS / 2	Powtarzanie Cyfr
17) Morrison-Stewart i in., 1992,	30	32,1	83,3	bd	sch DSM-III-R	4 hosp 26 amb	9,9	10 bez leków/ 20 leczonych 506 (401)	SANS, SAPS / 2	WMS (czynnik I- bezpośrednie uczenie się i czynnik III – odtwarzanie odroczone)
18) Goldberg i in., 1989	31	33,7 (9,1)	bd	12,1 (2,6)	sch DSM-III	hosp	bd, chr	bd	BPRS / 5	Selective Reminding Test odtwarzanie bezpośrednie, rozpoznawanie
19) Keilp i in., 1988	27	29,5 (6,6)	64,3	13,4 (2)	sch SCID	hosp	bd, chr	960	SANS, SAPS / 2	Powtarzanie Cyfr WAIS-R, WMS pamięć logiczna

* dane dla połączonych podgrup pacjentów leczonych i nie leczonych

** dostępne dane demograficzne i kliniczne dotyczyły 40-osobowej grupy pacjentów, z których 31 brało udział w badaniu pamięci

*** badani byli Hindusi, z których blisko połowa była niepiśmienna

Dla wieku, edukacji, czasu trwania choroby i dawek w ekwiwalentach chlorpromazyny podano wartości średnie i w nawiasach odchylenia standardowe

Skróty: bd – brak danych lub dane niepewne; sch – schizofrenia; schaf – zaburzenia schizoafektywne; chr – przebieg choroby badanych pacjentów określono jako przewlekły; amb – pacjenci objęci opieką ambulatoryjną; hosp – pacjenci hospitalizowani