

Wpływ aktywności fizycznej na funkcje poznawcze u pacjentów chorujących na schizofrenię

The influence of physical activity on cognitive functions in patients suffering from schizophrenia

Filip Rybakowski, Katarzyna Drews

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2017; 12, 4: 170–175

Adres do korespondencji:

Katarzyna Drews
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
e-mail: kdrews@interia.pl

Streszczenie

Powszechnie wiadomo, że aktywność fizyczna jest istotnym elementem wpływającym na zdrowie. W ostatnim czasie prowadzone są badania nad oceną wpływu aktywności fizycznej na zaburzenia psychiczne, ich podłoże neurobiologiczne, a także na funkcje poznawcze. Liczne badania wskazują na pozytywny wpływ treningu fizycznego na poprawę funkcji poznawczych. Dotychczas przeprowadzone badania na temat wpływu aktywności fizycznej na funkcjonowanie psychiczne dotyczyło przede wszystkim zaburzeń afektywnych. Znacznie mniej publikacji dotyczyło badań nad pacjentami cierpiącymi na schizofrenię. Schizofrenia jest chorobą psychiczną o złożonej patogenezie dotyczącą ok. 1% populacji. Do głównych objawów schizofrenii zalicza się zaburzenia funkcji poznawczych, których leczenie farmakologiczne nie jest satysfakcjonujące. Na podstawie dostępnych wyników badań w niniejszej pracy podjęto próbę wykazania zależności pomiędzy treningiem fizycznym w grupie pacjentów z rozpoznaną schizofrenią a poprawą funkcji poznawczych. Okazuje się, że trening fizyczny o określonej intensywności, szczególnie w połączeniu z treningiem poznawczym może być ważną strategią terapeutyczną, wspomagającą leczenie standardowe. Dalszych badań wymaga dokładne określenie rodzaju, czasu trwania i intensywności treningu.

Wiele badań wskazuje, że trening fizyczny jako uzupełniająca metoda leczenia wpływa pozytywnie nie tylko na funkcje poznawcze, lecz także na objawy kliniczne choroby i całościowe funkcjonowanie pacjentów chorych na schizofrenię.

Słowa kluczowe: trening fizyczny, schizofrenia, funkcje poznawcze.

Wstęp

Aktywność fizyczna pełni ważną funkcję w profilaktyce i w procesie leczenia wielu cho-

Abstract

It is well known that physical activity significantly contributes to good health. Recent studies have attempted to find out how physical activity affects mental disorders and their neurobiological origin as well as the cognitive functions. Numerous studies have indicated a positive impact of physical training on the enhancement of cognitive functions. Most recent studies on the impact of physical activity on mental functions focused on affective disorders. There are few publications discussing studies on schizophrenic patients. Schizophrenia is a mental disease with a complex pathogenesis, which affects about 1% of population. The key symptoms of schizophrenia include disorders of cognitive functions; treatment of such disorders is not satisfactory. This work uses available results to try to demonstrate a relationship between physical training of patients with diagnosed schizophrenia and the improvement of cognitive functions. It is concluded that physical training with specific intensity, particularly in combination with cognitive training, may be an important therapeutic strategy and may be used as a supplement to standard treatment. Further research is needed to precisely determine the type, duration, and intensity of training.

Many studies indicate that physical training as a supplementary method of treatment positively impacts not only the cognitive functions but also the clinical symptoms of the disease and the overall functioning of schizophrenic patients.

Key words: physical training, schizophrenia, cognitive functions.

rób. Dobroczynny wpływ ruchu na organizm został doceniony przez mitycznego ojca medycyny – Hipokratesa już w V wieku p.n.e. Trening fizyczny – zarówno regularny, jak i jednorazowy

– wyzwała szereg mechanizmów adaptacyjnych korzystnie wpływających na poszczególne układy organizmu.

Aktywność ruchowa uważana jest za jeden z istotnych elementów wpływających na zdrowie oraz przeciwdziałających występowaniu chorób cywilizacyjnych, m.in. choroby niedokrwiennej serca, osteoporozy, nadwagi, cukrzycy typu II, hiperlipidemii czy depresji. Obserwuje się odwrotną zależność pomiędzy aktywnością fizyczną a ryzykiem cukrzycy typu II, choroby wieńcowej, osteoporozy, choroby nowotworowej czy zaburzeniami psychicznymi (Berryman 2010)

Od niedawna przedmiotem zainteresowania badaczy jest wpływ treningu fizycznego na leczenie różnych zaburzeń psychicznych, m.in. schizofrenii. Schizofrenia jest przewlekłą chorobą psychiczną istotnie upośledzającą całościowe funkcjonowanie. Z powodu dużego zróżnicowania objawowego występuje wiele wątpliwości odnośnie do etiopatogenezy. Jak zauważył Bleuler, charakterystyczne dla schizofrenii są jej objawy osiowe. Do koncepcji schizofrenii Bleulera odniosła się Nancy C. Andreasen, określając schizofrenię jako zaburzenie o charakterze neurorozwojowym z wyraźnymi nieprawidłowościami w obrębie struktur oraz czynności mózgu. Jak zauważa Andreasen, w wyniku działania czynników uszkadzających w okresie życia płodowego, w okresie okołoporodowym czy we wczesnym dzieciństwie dochodzi do uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Anomalie neurorozwojowe mogą wywoływać nieprawidłowe połączenia neuronalne, czego efektem jest zjawisko dysmetrii poznawczej, co przejawia się dezorganizacją w różnych obszarach myślenia i działania. Uważa się, że za obraz dysfunkcji poznawczych w schizofrenii odpowiadają zaburzenia w zakresie połączeń pomiędzy korą przedczołową, wzgórzem i mózdzkiem. Zaburzenia w obszarze elementarnych procesów neurobiologicznych wyrażane są w nieprawidłowym funkcjonowaniu pamięci, uwagi, funkcji językowych oraz wykonawczych, a także procesów emocjonalnych (Andreasen 1986, 1999; Fisher 2013). Zwiastuny zaburzeń kognitywnych dostrzegalne są już w okresie dzieciństwa, poprzez opóźniony rozwój funkcji motorycznych, koordynacji wzrokowo-ruchowej, mowy, umiejętności społecznych czy niskie IQ (Gupta 2010; Murray 1987; Woods 1998). Znaczące pogorszenie funkcji poznawczych dostrzegalne jest już na kilka lat przed pierwszym epizodem psychotycznym i jak sugerują niektórzy autorzy, jest istotnym elementem procesu diagnozy schizofrenii. Dodatkowo poziom deficytów w za-

kresie funkcji poznawczych jest silnym predyktorem dalszego przebiegu choroby (Jones i wsp. 1994; Kahn 2014). Celem pracy był przegląd wybranego piśmiennictwa dotyczącego wpływu aktywności fizycznej na funkcje poznawcze u pacjentów chorujących na schizofrenię.

Istota zaburzeń funkcji kognitywnych w schizofrenii

W najprostszym ujęciu procesami poznawczymi nazywa się wszystkie te czynności psychiczne, które służą człowiekowi do uzyskania orientacji w otoczeniu. Funkcje poznawcze możemy podzielić na podstawowe, do których zaliczamy: uwagę, percepcję oraz pamięć, czy bardziej złożone, dotyczące myślenia, wyobraźni, funkcji wykonawczych, kontroli czy funkcji językowych.

Deficyty w obszarze funkcji poznawczych wśród chorych na schizofrenię stanowią trwałą cechę tej choroby, jednak poziom zaburzeń w zakresie różnych funkcji poznawczych różni się wśród pacjentów (Heaton i Drexler 1987). Obecne badania wskazują, że zaburzenia procesów poznawczych dotyczą nawet 90% osób chorych na schizofrenię (Borkowska 2002; Waldo i wsp. 1991). Szczególną cechą deficytów poznawczych, w porównaniu z innymi objawami schizofrenii, jest to, że u tego samego pacjenta pozostają one stosunkowo stabilne pod względem charakteru i nasilenia na tle innych zmian w obrazie klinicznym pacjenta (Harvey i wsp. 1990).

Pomimo dużego zróżnicowania w zakresie głębokości zaburzeń funkcji poznawczych w tej grupie pacjentów, deficyty dotyczą wszystkich podstawowych elementów funkcjonowania poznawczego: pamięci operacyjnej, fluencji słownej, funkcji wykonawczych, jak również poznania społecznego, ogólnej inteligencji oraz uwagi. Upośledzona uwaga uważana jest za główny deficyt poznawczy w schizofrenii. Zaburzenia tej funkcji obserwowane były u osób dużo wcześniej, przed pierwszym epizodem psychotycznym (Cornblatt i wsp. 1985). Pacjenci ze schizofrenią wykazują deficyty w zakresie funkcji wykonawczych, ubytki te są związane z objawami trudnymi do leczenia, jak np. objawy negatywne (Kerns i wsp. 2002; Williams i wsp. 2008). Należy także dodać, że dysfunkcja wykonawcza może się przyczynić do upośledzenia pamięci operacyjnej oraz uwagi (Kerns i wsp. 2008). Pacjenci mają często kłopot z kontrolą w utrzymaniu i manipulowaniu nawet podstawowymi informacjami. U chorych obserwuje się trudności z planowaniem, inicjowaniem oraz elastycznością

w zakresie zmiany strategii działania, dodatkowo można zauważyć problem z wykorzystywaniem informacji zwrotnej. W zakresie poznania społecznego w tej grupie pacjentów występują znaczne deficyty rozpoznawania afektu twarzy i głosu (Mandal i wsp. 1998), przy czym ubytki te nie są związane z wiekiem, płcią ani rodzajem leczenia farmakologicznego (Poole i wsp. 2000; Schneider i wsp. 1995). Inną zaburzoną funkcją poznawczą jest fluencja słowna. Funkcja ta angażuje uwagę, pamięć, funkcje wykonawcze i językowe. Zakłócenie każdej z tych funkcji może wpłynąć na wspomnianą funkcję w tej grupie chorych (Piskunowicz i wsp. 2013).

Konsekwencją gorszego funkcjonowania poznawczego chorych na schizofrenię są m.in. słabsze umiejętności społeczne, a co za tym idzie – poczucie izolacji, trudności z planowaniem działań, czerpaniem z doświadczeń oraz aktywnym udziałem we własnym procesie leczenia. Wiadomo, że poprawa objawów klinicznych zależy od sprawności funkcji poznawczych, dlatego leczenie pacjentów powinno dotyczyć zarówno psychopatologii, jak i ubytków poznawczych. Istotne wydaje się także rozpoczęcie interwencji leczniczych w fazie prodromalnej choroby. Niektóre badania wykazały, że działania podjęte na tym etapie poprawiają funkcjonowanie pacjentów na dalszych etapach choroby i korzystnie wpływają na częstość występowania epizodów psychotycznych (McGorry i wsp. 2001).

Wpływ aktywności fizycznej na funkcje poznawcze

Aktywność fizyczną można określić jako każdy wysiłek angażujący mięśnie szkieletowe, który prowadzi do zwiększenia wydatku energetycznego powyżej poziomu spoczynkowego. Badania nad wpływem wysiłku fizycznego na poszczególne układy organizmu objęły także, jego oddziaływanie na funkcje psychiczne. Istnieje wiele dowodów, że ćwiczenia fizyczne poprawiają nastrój oraz funkcjonowanie poznawcze u osób zdrowych, ponadto istnieje coraz więcej dowodów na to, że aktywność fizyczna wpływa na dobrostan psychofizyczny osób starszych. Trening o charakterze aerobowym poprawia sprawność układu sercowo-naczyniowego oraz – jak wskazują ostatnie badania – może również mieć korzystny wpływ na funkcje poznawcze u osób starszych (Young 2015), chociaż fizjologiczne tło tych procesów nadal pozostaje przedmiotem badań. Przypuszcza się, że istotną rolę odgrywa tu neurotropowy czynnik wzrostu pochodzenia mózgowego (BDNF) należący do

grupy polipeptydów wydzielniczych, tzw. neurotrofin. Białko BDNF odgrywa istotną rolę w rozwoju mózgu, wpływa m.in. na procesy pamięciowe, funkcjonowanie neuronów oraz plastyczność synaptyczną. Ponieważ BDNF jest jedną z najszerzej występujących neurotrofin w OUN, postrzegany jest jako istotny element rozwoju wielu zaburzeń psychicznych, w tym schizofrenii. Zmiany poziomu stężeń BDNF mogą się przyczyniać do zmian w zakresie rozwoju mózgu, zaburzeń połączeń synaptycznych i zaburzonej neuroplastyczności oraz wyjaśniać, przynajmniej częściowo, niektóre nieprawidłowości morfologiczne i neurochemiczne stwierdzone w mózgach pacjentów chorujących na schizofrenię (Weickert i wsp. 2003). W badaniach pośmiertnych osób, które chorowały na schizofrenię, stwierdzono znaczny wzrost stężeń BDNF w obszarach korowych i znaczny spadek tej neurotrofiny w hipokampie w porównaniu z grupą kontrolą (Durany i wsp. 2001)

Początkowo istotny związek pomiędzy aktywnością fizyczną a zwiększoną ekspresją genu *BDNF* w mózgu wykazano na modelach zwierzęcych (Neeper i wsp. 1995, 1996). Dowiedzione zostało, że bieganie wpływa na proliferację komórek i neurogenezę u dorosłych myszy, jak i na procesy związane z uczeniem się (Neeper i wsp. 1995; van Praag i wsp. 1999). Wpływ aktywności fizycznej na przebieg procesów poznawczych wiąże się także z poprawą funkcjonowania naczyń mózgowych oraz ze wzrostem przepływu mózgowego krwi (Ide i Secher 2000; Radak 2001). Eksperymenty na modelach zwierzęcych wykazały, że już po 3–4 tygodniach ćwiczenia fizyczne mogą powodować poprawę angiogenezy i perfuzji mózgowej (Swain i wsp. 2003). W badaniach prowadzonych u osób starszych także stwierdzono, że aktywność fizyczna wpływa na wzrost perfuzji krwi w obszarach mózgu, które wiążą się z przebiegiem procesów poznawczych (Netz i wsp. 2005).

Aktywność fizyczna jako metoda wspomagająca w terapii zaburzeń poznawczych w schizofrenii

Leczenie pierwotnych objawów schizofrenii nastęrcza pewnych trudności, neuroleptyki wykazują ograniczoną skuteczność w poprawie funkcji poznawczych (Harvey 2009). Coraz więcej danych na temat istoty schizofrenii sprzyja rozwojowi nowych metod terapeutycznych. Badania dotyczące oceny wpływu aktywności fizycznej na funkcjonowanie poznawcze pacjentów chorych na schizofrenię dostarczają

obiecujących, choć niejednorodnych wyników. Wątpliwości budzi określenie rodzaju wysiłku fizycznego, długość jego trwania i częstotliwość oddziaływań. Ostatnia metaanaliza, czyli 10 badań dotyczących wpływu aktywności fizycznej na funkcje poznawcze u chorych na schizofrenię, objęła 592 pacjentów, z czego 221 zostało przydzielonych do grupy poddanej treningowi fizycznemu, 234 do grupy kontrolnej, a 137 nie kwalifikowało się do analizy ze względu na zbyt małą intensywność wysiłku, jakiemu zostali poddani (joga, tai chi). Programy treningowe trwały od 4 do 24 tygodni, częstotliwość treningów wynosiła 2–4 razy w tygodniu. Czas zaplanowanych aktywności wahał się od 20 do 60 minut. Trening fizyczny dotyczył przede wszystkim wysiłku o charakterze aerobowym, chociaż 3 z analizowanych form treningów, stanowiły ćwiczenia o charakterze oporowym. W celu realizacji różnych form aktywności fizycznej korzystano z cykloergometrów, bieżni, interaktywnych gier wideo oraz hantli. Trzy interwencje wzbogacone były o trening poznawczy, ale nadal były uwzględnione w analizach, ponieważ ich warunki porównania były kontrolowane. Grupy kontrolne zostały poddane interwencji o małej intensywności, jak: gra w piłkarzyki, terapia zajęciowa, lub zostały poddane tylko standardowemu leczeniu.

Wpływ aktywności fizycznej na poszczególne funkcje poznawcze nie jest jednoznaczny. W analizowanych badaniach, najczęściej oceniano wpływ treningu fizycznego na pamięć roboczą. Okazało się, że wysiłek fizyczny przyniósł znaczną poprawę tej funkcji w porównaniu z grupami kontrolnymi. Szybkość przetwarzania, uczenie się i pamięć werbalna oceniane były w 6 badaniach, ale nie zaobserwowano znaczącej poprawy w porównaniu z grupami kontrolnymi. Myślenie i rozwiązywanie problemów oceniane w 4 badaniach również nie wykazały znaczącej poprawy na skutek treningu fizycznego. Okazało się jednak, że istotną poprawę zaobserwowano w zakresie funkcji poznania społecznego, uwagi oraz pamięci. W 3 badaniach ujętych w tym przeglądzie oceniano efekty łączonego treningu fizycznego i poznawczego w porównaniu z samym treningiem poznawczym. Nie uzyskano znaczącego wpływu na całościowe funkcjonowanie poznawcze w tych grupach, gdzie trening był łączony (zarówno oddziaływanie poznawcze, jak i aktywność fizyczna), być może ze względu na dużą niejednorodność zaplanowanych aktywności fizycznych (Firth i wsp. 2015). Inne badania wykazały z kolei poprawę w zakresie różnych funkcji kognitywnych, wynikającą z łączenia

treningu fizycznego i poznawczego, a także istotne zmniejszenie objawów negatywnych wśród badanej grupy (Malchow i wsp. 2015). W badaniach Pajonka (Pajonk i wsp. 2010) oceniane były 3 grupy (1. grupa – trening na cykloergometrze, 2. grupa – gra na piłkarzykach 3. grupa – grupa kontrolna). Pacjenci, którzy przez 3 miesiące poddani byli treningowi na cykloergometrze, uzyskali poprawę o 34% w zakresie pamięci krótkotrwałej, pacjenci grający w piłkarzyki uzyskali poprawę o 28%, a grupa kontrolna (osoby zdrowe) uzyskała poprawę wyników o 17% w stosunku do oceny wyjściowej. Uzyskane wyniki porównano ze zmianami w obszarze objętości hipokampa. Zaobserwowano związek pomiędzy poprawą w zakresie pamięci krótkotrwałej a zwiększeniem objętości hipokampa w grupie pacjentów trenujących na cykloergometrze. Niemniej wynik ten nie uzyskał istotności statystycznej i należy traktować go ostrożnie. Przytaczane już wcześniej badania Malchowa wykazały wpływ aktywności fizycznej o charakterze treningu aerobowego na poprawę pamięci krótkotrwałej (na podstawie testu VLMT) i długotrwałej (na podstawie testu VLMT), zauważając przy tym istotny wpływ czasu na poprawę wyników. Poprawa okazała się istotna tylko na podstawie analizy wyników po 3 miesiącach w porównaniu z wynikami, które były zebrane w 6. tygodniu treningu. Dodatkowo, jak już wcześniej zostało wspomniane, trening fizyczny został wzbogacony od 6. tygodnia ćwiczeń o trening funkcji poznawczych. Jeżeli chodzi o szybkość przetwarzania informacji, badanie dostarczyło ciekawych danych. Uzyskano poprawę mierzoną na podstawie wyników testu TMT A i B w grupie osób zdrowych i w grupie pacjentów grających na piłkarzykach, ale mających także trening poznawczy. Czas wykonywania testu TMT A i B w ocenie po 3 miesiącach okazał się istotnie krótszy w stosunku do wyników początkowych. Zaobserwowano istotny wpływ czasu na wyniki w obu grupach. Nie odnotowano natomiast wpływu treningu fizycznego (przeprowadzonego na cykloergometrze) na wyniki szybkości przetwarzania w tej grupie pacjentów. Można przypuszczać, że poprawa wyników grupy pacjentów grających na piłkarzykach w teście TMT A i B była spowodowana tym, że podczas gry trenowana była uwaga wzrokowa oraz przetrutność uwagi, czego nie miała szansy rozwijać grupa pacjentów trenująca na cykloergometrze. Funkcje wykonawcze badane za pomocą Testu sortowania kart z Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test* – WCST) uległy poprawie w ocenie po 3 miesiącach zarówno w grupie pacjentów

ćwiczących na cykloergometrze, jak i w grupie kontrolnej. Nie zaobserwowano poprawy funkcji wykonawczych w grupie pacjentów grających na piłkarzykach (Malchow i wsp. 2015). Wyniki przytoczonych badań są podobne do wyników, jakie uzyskali inni badacze (Oertel-Knochel i wsp. 2014). Rodzaj oraz intensywność treningu wydają się mieć znaczenie, jeżeli chodzi o jego wpływ na funkcje poznawcze. Wskazują na to rezultaty kolejnych badań, ponieważ zaobserwowano, że szybkość przetwarzania i uwagi uległy poprawie po 3-miesięcznym treningu aerobowym. Poprawa w zakresie uczenia się werbalnego nastąpiła niezależnie od rodzaju treningu, natomiast ćwiczenia o charakterze rozciągającym w sposób nieznaczny przyczyniły się do poprawy zdolności poznawczych (Su Cy i wsp. 2016). W badaniach Kimhy'ego oceniano zależność pomiędzy wydolnością fizyczną a poziomem stężenia czynnika BDNF oraz funkcjami poznawczymi. Wyniki pokazały poprawę wydolności fizycznej o 18% w grupie ćwiczącej i spadek poziomu wydolności o -0,5% w grupie poddanej tylko leczeniu standardowemu. Ponadto analiza regresji ujawniła wzrost stężenia BDNF o 25,4% i poprawę funkcji poznawczych 14,6% w grupie poddanej treningowi aerobowemu (Kimhy i wsp. 2015). W tym samym badaniu oceniano także, czy częstość interwencji i jej długość mają znaczenie dla poprawy funkcji poznawczych. Nie uzyskano w tej kwestii istotnych wyników, niemniej zaobserwowano istotną zależność pomiędzy intensywnością treningu a poprawą funkcji poznawczych (Kihmy i wsp. 2016). Wyniki powyższych badań stanowią ważne źródło dla implikacji praktycznych oraz dalszego kierunku badań w tym obszarze.

Podsumowanie

Dostępne wyniki wskazują, że ćwiczenia fizyczne, zwłaszcza te o charakterze treningu aerobowego, poprawiają funkcjonowanie poznawcze u osób chorych na schizofrenię, szczególnie w zakresie poznania społecznego, pamięci operacyjnej i uwagi. Istotne wydaje się łączenie treningu fizycznego z treningiem poznawczym, co sprzyja potencjalizacji wyników w zakresie funkcji kognitywnych. Przyszłe badania powinny uwzględniać ocenę neurobiologicznych mechanizmów poprawy funkcji poznawczych w wyniku treningu fizycznego, a także dalszą analizę wpływu różnych form aktywności fizycznej na funkcje poznawcze, objawy oraz wydolność chorych na schizofrenię. Znalezienie odpowiedzi na powyższe problemy badawcze pozwoliłoby na

opracowanie optymalnych programów, które mogłyby obejmować łączenie treningu fizycznego z treningiem poznawczym i znaleźć zastosowanie w praktyce klinicznej.

Piśmiennictwo

1. Andreasen NC. A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 791-793.
2. Andreasen NC, Grove, WM. Thought, language, and communication schizophrenia: diagnosis and prognosis. *Schizophr Bull* 1986; 12: 348-359.
3. Berryman JW. Exercise is Medicine: A Historical Perspective. *Curr Sports Med Rep* 2010; 9: 195-201.
4. Borkowska A. Zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii. W: *Psychiatria*. Tom I. Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J (red.). Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002; 545-548.
5. Cornblatt BA, Erlenmeyer-Kimling L. Global attentional deviance as a marker of risk for schizophrenia: specificity and predictive validity. *J Abnorm Psychol* 1985; 94: 470-486.
6. Durany N, Michel T, Zöchling R, et al. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses. *Schizophr Res* 2001; 52: 79-86.
7. Duraiswamy G, Thirthalli J, Nagendra HR, Gangadhar BN. Yoga therapy as an add-on treatment in the management of patients with schizophrenia – a randomized controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116: 226-232.
8. Fisher M, Loewy R, Hardy K, et al. Cognitive interventions targeting brain plasticity in the prodromal and early phases of schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 2013; 9: 435-463.
9. Goldberg TE, Torrey E, Gold JM, et al. Genetic risk of neuropsychological impairment in schizophrenia: a study of monozygotic twins discordant for the disorder. *Schizophr Res* 1995; 17: 77-84.
10. Gupta M, Parmanand K. What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. *Indian J Psychiatry* 2010; 52: 21-27.
11. Harvey PD, Docherty NM, Serper MR, et al. Cognitive deficits and thought disorder: II. An 8-month follow up study. *Schizophr Bull* 1990; 16: 147-156.
12. Harvey PD. Pharmacological cognitive enhancement in schizophrenia. *Neuropsychol Rev* 2009; 19: 324-335.
13. Heaton RK, Drexler M. Clinical neuropsychological findings in schizophrenia and aging, in *Schizophrenia and Aging: Schizophrenia, Paranoia, and Schizophreniform Disorders in Later Life*. Edited by Miller NE, Cohen GD. Guilford Press, New York 1987; 145-161.
14. Ide K, Secher NH. Cerebral blood flow and metabolism during exercise. *Prog Neurobiol* 2000; 61: 397-414.
15. Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 1994; 344: 1398-1402.
16. Kahn RS. Dlaczego Kraepelin miał rację: schizofrenia jako zaburzenie poznawcze. *Neuropsychiatr Neuropsychol* 2014; 2: 41-47.
17. Kerns JG, Berenbaum H. Cognitive impairments associated with formal thought disorder in people with schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2002; 111: 211-224.
18. Kerns JG, Nuechterlein KH, Braver TS, Barch DM. Executive functioning component mechanisms and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 26-33.

19. Kimhy D, Vakhrusheva J, Bartels MN, et al. The Impact of Aerobic Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neurocognition in Individuals With Schizophrenia: A Single-Blind, Randomized Clinical Trial. *Schizophr Bull* 2015; 41: 859-868.
20. Kimhy D, Lauriola V, Bartels MN, et al. Aerobic exercise for cognitive deficits in schizophrenia – The impact of frequency, duration, and fidelity with target training intensity. *Schizophr Res* 2016; 172: 213-215.
21. Malchow B, Keller K, Hasan A, et al. Effects of Endurance Training Combined With Cognitive Remediation on Everyday Functioning, Symptoms, and Cognition in Multi-episode Schizophrenia Patients. *Schizophr Bull* 2015; 41: 847-858.
22. Mandal MK, Pandey R, Prasad AB. Facial expressions of emotions and schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 1998; 24: 399-412.
23. McGorry PD, Phillips LJ, Yung AR. Recognition and treatment of the pre psychotic phase of the psychotic disorders: frontier or fantasy? W: Early intervention in psychiatric disorders. Miller T, Mednick S, McGlashan T. Kluwer, Amsterdam 2001; 101-122.
24. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, et al. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cogn Psychol* 2000; 41: 49-100.
25. Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *BMJ (Clin Res Ed)* 1987; 295: 681.
26. Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW. Exercise and brain neurotrophins. *Nature* 1995; 373: 109.
27. Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res* 1996; 726: 49-56.
28. Netz Y, Wu MJ, Becker BJ, Tenenbaum G. Physical activity and psychological well-being in advanced age: a meta-analysis of intervention studies. *Psychol Aging* 2005; 20: 272-284.
29. Oertel-Knochel V, Mehler P, Thiel CH, et al. Effects of aerobic exercise on cognitive performance and individual psychopathology in depressive and schizophrenia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 264: 589-604.
30. Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O, et al. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 133-143.
31. Piskunowicz M, Bieliński M, Zgliński A, Borkowska A. Testy fluencji słownej – zastosowanie w diagnostyce neuropsychologicznej. *Psychiatr Pol* 2013; 47: 475-485
32. Poole JH, Tobias FC, Vinogradov S. The functional relevance of affect recognition errors in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc* 2000; 6: 649-658.
33. Radak Z, Taylor AW, Ohno H, Goto S. Adaptation to exercise induced oxidative stress: from muscle to brain. *Exerc Immunol Rev* 2001; 7: 90-107.
34. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry* 2012; 17: 1228-1238.
35. Schneider F, Gur RC, Gur RE, Shtasel DL. Emotional processing in schizophrenia: neurobehavioral probes in relation to psychopathology. *Schizophr* 1995; 17: 67-75.
36. Seidman LJ, Yurgelun-Todd D, Kremen WS, et al. Relationship of prefrontal and temporal lobe MRI measures to neuropsychological performance in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 235-246.
37. Su CY, Wang PW, Lin YJ, et al. The effects of aerobic exercise on cognition in schizophrenia: A 3-month follow-up study. *Psychiatry Res* 2016; 244: 394-402.
38. Swain RA, Harris AB, Wiener EC, et al. Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood flow volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience* 2003; 117: 1037-1046.
39. van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999; 2: 266-270.
40. Waldo MC, Carrey G, Myles-Worsley M. Codistribution of a sensory gating in schizophrenic patients and their relatives. *Psychiatry Res* 1991; 39: 257-268.
41. Weickert CS, Hyde TM, Lipska BK, et al. Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 592-610.
42. Williams LM, Whitford TJ, Flynn G, et al. General and social cognition in first episode schizophrenia: identification of separable factors and prediction of functional outcome using the IntegNeuro test battery. *Schizophr Res* 2008; 99: 182-191.
43. Woods BT. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1661-1670.
44. Young J, Angevaren M, Rusted J, Tabet N. Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 4: CD005381.