

Dlaczego Kraepelin miał rację: schizofrenia jako zaburzenie poznawcze

Why Kraepelin was right: schizophrenia as a cognitive disorder

René S. Kahn

Department of Psychiatry, University Medical Center Utrecht, Netherlands

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2014; 9, 2: 41–47

Adres do korespondencji:

Prof. René S. Kahn
Department of Psychiatry
University Medical Center Utrecht
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht, Netherlands

Streszczenie

W niniejszym artykule przedstawiono argumenty za koncepcją schizofrenii sformułowaną przez Kraepelina jako *dementia praecox*. Wykazano, że przy obecnym stanie wiedzy można przyznać Kraepelinowi rację pod kilkoma względami. Po pierwsze, niski poziom inteligencji jest czynnikiem ryzyka wystąpienia schizofrenii. Po drugie, pogorszenie funkcji poznawczych i osłabienie inteligencji poprzedzają o kilka lat wystąpienie psychozy. Po trzecie, osłabienie funkcjonowania poznawczego postępuje po wystąpieniu psychozy. Po czwarte, chociaż pogorszenie funkcji poznawczych poprzedzające rozwój schizofrenii nie zostało udowodnione jako specyficzne dla schizofrenii, odróżnia ją ono jednak od innej poważnej choroby psychicznej, jaką jest choroba afektywna dwubiegunowa. Wreszcie, stopień pogorszenia funkcji poznawczych jest ważnym czynnikiem prognostycznym przebiegu schizofrenii.

Konsekwencje traktowania schizofrenii głównie jako zaburzenia poznawczego, a nie jako zaburzenia psychiatrycznego są wielorakie. Po pierwsze, pogorszenie funkcji poznawczych przed wystąpieniem psychozy powinno być częścią diagnozy. Po drugie, leczenie deficytów poznawczych powinno być uwzględnione we wszystkich poradnikach terapeutycznych. Po trzecie, cały koncept schizofrenii jako choroby, która zaczyna się w momencie wystąpienia psychozy, powinien zostać zrewidowany: schizofrenia zaczyna się pogorszeniem funkcji poznawczych. Po czwarte, wiek rozpoczęcia choroby jest prawdopodobnie o dekadę wcześniejszy, niż teraz zakładamy.

Słowa kluczowe: schizofrenia, przebieg, funkcje poznawcze, Emil Kraepelin.

Schizofrenia jest obecnie klasyfikowana jako zaburzenie psychiatryczne. Niezależnie od tego, czy spojrzymy do klasyfikacji DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) czy ICD (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*), schizofrenia jest definiowana poprzez jej objawy

Abstract

In this article, the arguments for a concept of schizophrenia formulated by Kraepelin as “*dementia praecox*” are presented. It is shown that, given the current state of knowledge, Kraepelin was right for several reasons. First, low intelligence is a risk factor for schizophrenia. Second, cognitive decline and intellectual underperformance precede the onset of psychosis by many years. Third, the decline in cognitive functioning continues after psychosis onset. Fourth, while cognitive underperformance prior to psychosis has not definitively been shown to be specific to schizophrenia, it does distinguish it from the ‘other’ major psychotic illness, bipolar disorder. Finally, cognitive underperformance is an important predictor of long-term clinical course and outcome in schizophrenia.

The consequences of considering schizophrenia as primarily a cognitive rather than a psychotic disorder are manifold. First, cognitive decline prior to onset of psychosis should be part of the diagnosis. Second, treatment of the cognitive deficits should be central to any therapeutic guidelines. Third, the whole concept of schizophrenia as an illness that presents with psychosis should be revised: it presents with cognitive decline. Fourth, the age of onset of the illness is probably a decade earlier than we now assume.

Key words: schizophrenia, course, cognitive functions, Emil Kraepelin.

psychotyczne. W poniższym artykule spróbuję wykazać, że skupianie się na psychozie jest nie tylko niepoprawne logicznie, lecz także stanowi błąd, który w znacznym stopniu może się przyczynić do braku postępu w rozumieniu choroby i w związku z tym – do zahamowania rozwoju właściwych metod leczenia. Owszem, prognozy

dla schizofrenii nie zmieniły się znacznie od czasu wprowadzenia chlorpromazyny 60 lat temu i niektórzy próbują nawet udowodnić, że nie zmieniły się od czasu pierwszego opisu choroby (Hegarty i wsp. 1994). Jednym z powodów tego faktu może być nadmierne skupienie na objawach psychotycznych, co przysłoniło oczywisty fakt, że w schizofrenii występują przede wszystkim zaburzenia funkcji poznawczych.

Oczywiście takie ujęcie nie jest nowe. Kiedy Kraepelin nakreślił ramy choroby w 1893 r., nie bez powodu nazwał ją *dementia praecox*, uważając, że jest to choroba dotycząca procesów poznawczych. Faktycznie, kiedy Kraepelin po raz pierwszy opisał tę chorobę w piątym tomie swojego podręcznika psychiatrii „Lehrbuch”, zwrócił szczególną uwagę na powolne (a czasem przyspieszone) obniżenie sprawności funkcji poznawczych, zwykle rozpoczynające się u jego pacjentów w okresie adolescencji (Kraepelin 1893). Dla tego badacza cechą charakterystyczną było pogorszenie funkcji poznawczych, które zaczynało się prawie 10 lat przed pierwszym pojawieniem się psychozy i które postępowało przez wiele kolejnych lat. Dopiero po opisaniu na 7 stronach podręcznika tego aspektu choroby Kraepelin wspominał o występowaniu objawów psychotycznych. W kolejnych edycjach podręcznika istotnie poszerzył on opis *dementia praecox*, wyodrębniając podtyp katatoniczny, hebefreniczny i paranoidalny. Chociaż doceniał znaczenie objawów psychotycznych, takich jak omamy i urojenia w typie paranoidalnym i katatonicznym, to za cechę charakterystyczną tej choroby uznał pogarszanie się funkcji poznawczych od okresu adolescencji.

Oczywiście Kraepelin nie był jedynym wybitnym psychiatrą, który uważał psychozę za drugorzędny lub współwystępujący element choroby. Bleuler (1911), który ukuł termin „schizofrenia”, również uważał urojenia i omamy za objawy wtórne, a główne symptomy choroby miały stanowić zaburzenia afektu, funkcji poznawczych (tendencja do rozkojarzenia myślenia), interakcji społecznych (autyzm) i motywacji (ambiwalencja). W przeciwieństwie do Bleulera Kraepelin definiował schizofrenię przede wszystkim jako chorobę funkcji poznawczych.

Spróbuj udowodnić, że przy obecnym stanie wiedzy można przyznać Kraepelinowi rację pod kilkoma względami. Po pierwsze, niski poziom inteligencji jest czynnikiem ryzyka wystąpienia schizofrenii. Po drugie, pogorszenie funkcji poznawczych i osłabienie inteligencji poprzedzają o kilka lat wystąpienie psychozy. Po trzecie, osłabienie funkcjonowania poznawczego postę-

puje dalej po wystąpieniu psychozy. Po czwarte, chociaż pogorszenie funkcji poznawczych poprzedzające schizofrenię nie zostało udowodnione jako specyficzne dla schizofrenii, odróżnia ją ono jednak od innej poważnej choroby psychicznej, jaką jest choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD). Wreszcie, stopień pogorszenia funkcji poznawczych jest ważnym czynnikiem prognostycznym przebiegu schizofrenii.

Niski iloraz inteligencji jako czynnik ryzyka wystąpienia schizofrenii, częściowo uwarunkowany genetycznie

W wielu badaniach wykazano, że niski poziom inteligencji i obniżone funkcjonowanie intelektualne stanowią czynniki ryzyka rozwoju schizofrenii. Niedawno opublikowana metaanaliza 12 badań (kohorty populacyjne i badania typu *case-control*) obejmujących ponad 400 tys. przypadków i ponad 700 tys. osób z grupy kontrolnej wskazuje, że niski iloraz inteligencji (*intelligence quotient* – IQ) zwiększa w sposób proporcjonalny ryzyko rozwoju schizofrenii. Przy wielkości efektu [*effect size* (ES) = 0,43] obniżenie IQ o każdy punkt zwiększa ryzyko wystąpienia schizofrenii o 3,7% (Khandaker i wsp. 2011). Inna metaanaliza, w której uzyskano podobne wyniki, obejmowała populację badanych w wieku 16 lat i młodszych. Wykazano w niej również, że niski IQ zwiększa ryzyko wystąpienia schizofrenii (ES ok. 0,5). Co ciekawe, ryzyko takie uwidaczniało się już w wieku 13 lat, czyli wiele lat przed wystąpieniem psychozy (Dickson i wsp. 2012). Inny istotny wskaźnik osłabionej inteligencji, taki jak osiągnięcia szkolne, również wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju schizofrenii. W ogólnokrajowej kohorcie ponad 900 tys. szwedzkich badanych wyniki uzyskane w szkole w wieku 16 lat były odwrotnie proporcjonalne do ryzyka rozwoju schizofrenii. Dzieci z najgorszymi stopniami miały cztery razy większe ryzyko wystąpienia choroby. Co ciekawe, powtarzanie klasy (co zdarza się w niektórych krajach europejskich, kiedy stopnie są niedostateczne) niosło za sobą najwyższe ryzyko (zwiększone 9-krotnie) (MacCabe i wsp. 2008).

Ryzyko to może być, przynajmniej częściowo, związane z genetyczną predyspozycją do schizofrenii. Badania populacyjne krewnych pierwszego stopnia, jak również dane uzyskane z doboru odpowiednich grup i badań par bliźniąt wskazują, że niski IQ jest związany z genetycznym ryzykiem rozwoju choroby (Aukes i wsp. 2009). Sugeruje się, że istotna część fenotypowej korelacji między schizofrenią

i funkcjami poznawczymi jest powodowana przez wspólne efekty genetyczne (*shared genetic effects*) związane z tymi dwoma zjawiskami (Touloupoulou i wsp. 2010).

Pogorszenie funkcji poznawczych przed wystąpieniem psychozy

Chociaż niski IQ jest czynnikiem ryzyka rozwoju schizofrenii, nie jest jasne, czy stanowi o tym wrodzony niski IQ czy również relatywne obniżenie IQ, które następuje w okresie poprzedzającym wystąpienie psychozy. Niestety, niewiele jest badań poświęconych temu istotnemu zagadnieniu. W jednym z nich, wykonanym w stanie Iowa, porównywano wyniki dziecięcych testów szkolnych (wykorzystano *Iowa State tests of basic skills and educational development*) u 70 osób badanych, u których w późniejszym okresie wystąpiła schizofrenia, ze średnią populacyjną. Test wykonywano u wszystkich dzieci w stanie Iowa w klasie 4., 8. i 11. (odpowiadającym wiekowi 9, 13 i 16 lat) i badano 5 obszarów funkcji kognitywnych. Chociaż późniejsi pacjenci nie różnili się od grupy kontrolnej co do średniej w wieku 9 i 13 lat, osiągnęli oni znacznie gorsze wyniki w wieku 16 lat (ES ok. 0,35), z największą różnicą w testach językowych (Fuller i wsp. 2002). Wyniki te wskazują, że u badanych, u których później rozwija się schizofrenia, sprawność intelektualna obniża się pomiędzy 13. a 16. rokiem życia.

W badaniu własnym dokonaliśmy retrospektywnego porównania obiektywnej miary osiągnięć licealnych (określonej przez powtarzanie klasy – obowiązkowe w holenderskim systemie szkolnictwa, kiedy stopnie są poniżej określonego standardu) w grupie ponad 80 bliźniąt (monozygotycznych i dizygotycznych), z których tylko jedno zachorowało na schizofrenię – miało ono gorsze wyniki w porównaniu ze swoim bliźniakiem, pogorszenie to było znaczące w wieku 13 lat i poprzedzało wystąpienie pierwszej psychozy średnio o 9 lat (van Oel i wsp. 2002). Z kolei w retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w Nowej Zelandii Reichenberg i wsp. (2010) wykorzystali rezultaty ocen kohorty osób urodzonych w Dunedin (*Dunedin birth cohort*), u których funkcje poznawcze badano w wieku 7, 9, 11 i 13 lat, a ostatnie badanie objawów wykonano w wieku 32 lat. Trzydzieści pięć osób badanych, u których rozwinęła się schizofrenia, wypadło istotnie gorzej we wszystkich punktach pomiarowych niż badani, u których nie doszło do rozwoju choroby. Różnice między tymi grupami zarysowały się już między 7. a 13. rokiem

życia. Wyniki tych badań wskazują, że dzieci, u których później rozwinie się schizofrenia, radzą sobie gorzej w zakresie funkcji poznawczych niż ich zdrowi rówieśnicy, a obniżenie wyników ocen funkcji intelektualnych zaczyna się wiele lat przed pierwszym wystąpieniem psychozy.

Funkcje poznawcze po wystąpieniu psychozy

W wielu badaniach wykonywanych u osób ze schizofrenią oceniano ogólne funkcjonowanie intelektualne lub jego specyficzne aspekty już po ustaleniu rozpoznania, wykazując obniżenie o dwa odchylenia standardowe IQ w porównaniu z osobami zdrowymi z grupy kontrolnej (Reichenberg i wsp. 2010). Interesujące jest to, że tylko u ok. 20% chorych na schizofrenię nie występuje upośledzenie funkcji intelektualnych, czyli ewentualny ubytek jest mniejszy niż jedno odchylenie standardowe poniżej średniej (Keefe i Fenton 2007). Jednakże nawet takie osoby mają często niższy IQ, niż można by oczekiwać na podstawie stopnia wykształcenia ich rodzin. Rzeczywiście, Keefe i wsp. (2005) wykazali, że IQ chorych na schizofrenię jest niższy, niż można by się spodziewać na podstawie wykształcenia ich matek.

Wskazuje to, że IQ może być niższy u większości chorych na schizofrenię, zwłaszcza kiedy porównany jest z ich możliwościami genetycznymi i środowiskowymi. Samo obniżenie IQ nie wskazuje jednak, kiedy ten spadek się rozpoczyna. Jak wykazano, u niektórych osób dochodzi do tego wiele lat przed początkiem psychozy. Nasuwa się jednak pytanie, czy IQ obniża się dalej, kiedy psychoza już ustanie. Ponieważ stopień osłabienia poznawczego wielkości dwóch odchylenia standardowych u chorych na schizofrenię jest istotnie większy niż osłabienie wielkości pół odchylenia standardowego obserwowane u tych osób przed początkiem psychozy (Woodberry i wsp. 2008), jest bardzo prawdopodobne, że obniżenie IQ postępuje dalej już po ustąpieniu objawów psychozy.

Chociaż w wielu badaniach oceniano intelektualne funkcjonowanie chorych na schizofrenię z dłuższym okresem przebiegu choroby, często ich wyniki są niemożliwe do zinterpretowania. Powodem jest to, że w większości badań, które mierzyły zmiany IQ w dłuższym okresie, nie porównano osób chorych ze zdrowymi, więc nie można wykluczyć efektu praktyki (Goldberg i wsp. 2007; Goldberg i wsp. 2010). W niewielu badaniach dotyczących zmiany IQ w schizofrenii w dłuższym okresie porównywano wyniki

osób chorych z uzyskanymi przez osoby zdrowe. Podsumowaliśmy dane z 8 takich badań (obejmujących 280 pacjentów i 360 zdrowych osób z grupy kontrolnej). Z metaanalizy tej wynika, że ES dla relatywnego osłabienia poznawczego między chorymi na schizofrenię i grupą osób zdrowych wynosi 0,48 (Hedman i wsp. 2013). Zatem mimo niedostatku dobrze zaprojektowanych badań poświęconych zmianie funkcji poznawczych w schizofrenii wyniki istniejących wskazują, że sprawność funkcji poznawczych w schizofrenii nie przestaje się zmniejszać po wystąpieniu psychozy.

Specyfika pogorszenia funkcji poznawczych

Chociaż specyfika pogorszenia funkcji poznawczych w schizofrenii nie jest wystarczająco zbadana, można wnioskować, że dysfunkcja poznawcza, przynajmniej ta przed wystąpieniem psychozy, może odróżniać ją od innej poważnej choroby psychicznej – ChAD. Mimo że liczba publikacji poświęconych funkcjom poznawczym przed wystąpieniem ChAD jest jeszcze mniejsza niż dotyczących schizofrenii, można zaobserwować następujące zjawisko: niskie IQ stanowi czynnik ryzyka wystąpienia schizofrenii, nie stanowi go jednak dla ChAD. Biorąc pod uwagę dane pochodzące z izraelskiego poboru wojskowego, podczas którego badano IQ nastolatków, osoby później hospitalizowane z powodu ChAD nie różniły się od ogólnej populacji pod względem wyników oceny intelektu (Reichenberg i wsp. 2002). Dane uzyskane od poborowych szwedzkich (Zammit i wsp. 2004) i duńskich (Sørensen i wsp. 2012) również wskazują, że badani hospitalizowani później z powodu ChAD nie różnili się istotnie w trakcie badania pod względem poznawczym od osób zdrowych. Z kolei w przeprowadzonym niedawno badaniu ponad miliona szwedzkich mężczyzn wykazano, że wysoki poziom inteligencji wiązał się z podwyższonym o 60% ryzykiem późniejszej hospitalizacji z powodu ChAD, przynajmniej u osób bez innych chorób (Gale i wsp. 2013). W badaniu oceniającym rezultaty szkolne wszystkich szwedzkich uczniów pomiędzy 1988 a 1997 r. stwierdzono, że uczniowie osiągający wybitne wyniki w testach szkolnych mieli cztery razy większe ryzyko rozwoju ChAD, kiedy porównano ich z uczniami mającymi przeciętne stopnie (MacCabe i wsp. 2010). Wynika z tego jasno, że niski IQ nie jest czynnikiem ryzyka dla ChAD.

Do tej pory nie badano, czy pogorszenie funkcji poznawczych poprzedza wystąpienie ChAD.

Badanie takie wykonaliśmy wśród bliźniąt monozygotycznych i dizygotycznych, z których tylko jedno cierpiało na ChAD, podobnie jak we wspomnianym wcześniej badaniu schizofrenii (van Oel i wsp. 2002). Z badania tego wynika, że w odróżnieniu od wyników uzyskanych w odniesieniu do schizofrenii, bliźniak cierpiący na ChAD wykazywał tylko przejściowe osłabienie funkcjonowania i w perspektywie długoterminowej nie miał obniżonych funkcji poznawczych w porównaniu z bliźniakiem zdrowym. W odróżnieniu od wyników badań dotyczących schizofrenii – bliźniak, u którego rozwinęła się ChAD, nie miał gorszych osiągnięć w szkole (Vonk i wsp. 2012).

Wydaje się, że w odróżnieniu od schizofrenii w okresie wystąpienia ChAD pacjenci nie funkcjonują gorzej niż osoby zdrowe z grupy kontrolnej. W jedynym badaniu poświęconym temu zagadnieniu wykazano, że osoby, u których niedawno wystąpiła ChAD lub mania, radzą sobie zdecydowanie lepiej podczas wykonywania testów poznawczych niż pacjenci, u których wystąpiła po raz pierwszy schizofrenia. Pacjenci z ChAD gorzej niż osoby zdrowe radzą sobie jedynie w dwóch testach: odroczonej pamięci słownej i fluencji kategoryjnej. Zgodnie z badaniami opisanymi powyżej ocena funkcjonowania intelektualnego przed chorobą wykazała u osób z ChAD brak istotnych odchyłeń od normy, natomiast u chorych na schizofrenię – istotne osłabienie w tym zakresie (Zanelli i wsp. 2010). Metaanaliza funkcjonowania poznawczego przeprowadzona u osób z rozpoznaną ChAD wykazuje, że pacjenci ci radzą sobie zdecydowanie lepiej niż chorzy na schizofrenię w prawie wszystkich obszarach funkcji poznawczych (ES ok. 0,5). Różnica ta dotyczy zarówno ostrego epizodu choroby, jak i remisji (Krabbendam i wsp. 2005). Zebrane dowody wskazują, że niski IQ oraz osłabione funkcjonowanie poznawcze w okresie dojrzewania i w okresie pierwszego wystąpienia psychozy odróżnia schizofrenię od ChAD.

Dysfunkcja poznawcza jako czynnik prognostyczny przebiegu schizofrenii

Wykonane badania przynoszą wiele dowodów wskazujących, że stopień obniżenia funkcji poznawczych jest ważnym czynnikiem prognostycznym przebiegu schizofrenii. Niektóre z nich sugerują, że ten aspekt choroby jest najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym jej przebiegu (Bowie i wsp. 2006), inne wykazują, że funkcje poznawcze są niezależnym, ale niekoniecznie głównym czynnikiem predykcyjnym rozwoju

choroby (Mohamed i wsp. 2008). Zasadniczo dysfunkcje poznawcze w schizofrenii nie zmieniają się istotnie pod wpływem stosowanej obecnie farmakoterapii, która w przypadku schizofrenii jest niemal całkowicie oparta na stosowaniu leków przeciwpsychotycznych. Leki te, o podobnym farmakologicznym mechanizmie działania od czasu wprowadzenia chlorpromazyny ponad pół wieku temu, działają bardzo skutecznie na objawy psychotyczne. Jednak pomimo wielu kontrowersji żaden z nich nie okazał się w znaczącym stopniu efektywny w zakresie poprawy funkcji poznawczych w schizofrenii. Wpływowi leków przeciwpsychotycznych pierwszej i drugiej generacji na funkcje poznawcze w schizofrenii poświęcono liczne badania. Chociaż w kilku z nich zauważono poprawę w niektórych podtestach, całkowita zmiana funkcji poznawczych oceniana w dużych badaniach porównawczych u chorych zarówno z pierwszym epizodem schizofrenii, jak i z przewlekłą postacią choroby rzadko osiąga ES powyżej 0,3. Przeprowadzona metaanaliza dotycząca pierwszej generacji leków przeciwpsychotycznych wykazała ES 0,22 (Mishara i Goldberg 2004), natomiast w ostatnich badaniach, w których bezpośrednio porównywano pierwszą i drugą generację leków przeciwpsychotycznych, nie stwierdzono różnicy między ich efektami (ES w obu grupach wynosił ok. 0,3) (Keefe i wsp. 2007; Davidson i wsp. 2009). Jednakże nawet ten niewielki efekt jest prawdopodobnie zależny od praktyki: kiedy osoby zdrowe są włączane do badań, poprawa osiągana przez nie przy wykonywaniu tych samych testów, które wykonują też chorzy, jest taka sama (podobne ES) jak ta obserwowana u pacjentów (Keefe i wsp. 2008; Keefe i wsp. 2011).

Obecnie stosowane leki nie przynoszą istotnej poprawy w zakresie dysfunkcji poznawczej w schizofrenii, która jest jednym z najważniejszych czynników predykcyjnych przebiegu tej choroby. Bardziej obiecujące mogą być próby łączenia interwencji kognitywnych z programami rehabilitacyjnymi (Zanelli i wsp. 2010).

Podsumowanie

Pogorszenie funkcji poznawczych można uznać za jądro obrazu klinicznego schizofrenii. Stanowi ono czynnik ryzyka, częściowo warunkowany genetycznie, poprzedza wystąpienie psychozy o wiele lat, pogarsza się dalej po wystąpieniu psychozy i jest ważnym czynnikiem prognostycznym przebiegu choroby. Osłabienie to jest znaczące i wyraża się m.in. słabym radzeniem sobie w szkole na wiele lat przed wystąpieniem

pierwszego epizodu psychozy. Osłabienie to stanowi także jeden z najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia schizofrenii, wyższe ryzyko związane jest jedynie z posiadaniem krewnego pierwszego stopnia chorującego na schizofrenię. Chociaż niski IQ w szkole podstawowej może już stanowić czynnik ryzyka rozwoju schizofrenii, późniejszy spadek funkcjonowania poznawczego występuje najprawdopodobniej we wczesnym okresie dojrzewania, poprzedzając pierwsze pojawienie się schizofrenii o niemal dekadę. Spadek ten nie zatrzymuje się po wystąpieniu psychozy, ale zdaje się nawet postępować, a obecne leczenie farmakologiczne nie hamuje istotnie jego postępu. Nie ma wielu badań dotyczących tego, czy proces ten jest specyficzny dla schizofrenii, ale na pewno odróżnia schizofrenię od ChAD.

Jakie są konsekwencje traktowania schizofrenii głównie jako zaburzenia poznawczego, a nie jako zaburzenia psychotycznego? Po pierwsze, pogorszenie funkcji poznawczych przed wystąpieniem psychozy (w większości przypadków możliwe jest tutaj rozpoznanie retrospektywne) powinno być częścią diagnozy. Powinno być ono uwzględniane szczególnie poprzez porównanie z wynikami intelektualnymi rodziców i rodzeństwa. Po drugie, leczenie deficytów poznawczych powinno być uwzględnione we wszystkich poradnikach terapeutycznych, czego obecnie nie ma. Po trzecie, cały koncept schizofrenii jako choroby, która zaczyna się w momencie wystąpienia psychozy, powinien zostać zrewidowany: schizofrenia zaczyna się obniżeniem funkcji poznawczych. Po czwarte, wiek rozpoczęcia choroby jest prawdopodobnie o dekadę wcześniejszy, niż teraz zakładamy.

Schizofrenia, jaką prezentujemy tutaj, jest chorobą, która zaczyna się w okresie wczesnej młodości, w wieku 12–14 lat, obniżeniem ogólnego funkcjonowania poznawczego w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami, tak jak opisał to Kraepelin (1893): *Je weiter sie aber fortschreiten, desto schwerer wird es ihnen mit ihren Kameraden Schritt zu halten* (Im bardziej próbują, tym trudniej jest im dogonić swoich rówieśników). Wskazuje to również, że dotychczasowe programy wczesnego rozpoznania i profilaktyki skupione na pierwszych objawach psychotycznych są nie tylko spóźnione, jeżeli chodzi o proces chorobowy, lecz także nie radzą sobie z głównym aspektem choroby. W momencie pojawienia się psychozy w późnym okresie dojrzewania lub wczesnej dorosłości wiele problemów społecznych będzie już znacznie zaawansowanych: chory mógł już rzucić szkołę, stracić znajomych i nie osiągnąć swojego pełnego potencjału intelektualnego. Być

może skupialiśmy się na niewłaściwym fenotypie: możliwe, że to nie skłonność do psychozy, ale podatność na obniżenie funkcji poznawczych lub stagnację intelektualną w okresie dojrzewania stanowią najwyższy wskaźnik ryzyka wystąpienia schizofrenii. Taki fenotyp może być, podobnie jak skłonność do psychoz (Verdoux i van Os 2002), bardziej rozpowszechniony w społeczeństwie, niż obecnie przypuszczamy. Dlatego też, aby zrozumieć genetyczne i środowiskowe czynniki, które prowadzą do schizofrenii, będziemy musieli przebadać interakcje między genetycznie uwarunkowanym obniżeniem funkcji poznawczych a czynnikami środowiskowymi i genetycznymi, które determinują to, że u niektórych badanych wystąpi później psychoza, a u niektórych schizofrenia.

Jest możliwe, że granice choroby, charakteryzowane przez postępujące osłabienie funkcji poznawczych przed pojawieniem się lub po wystąpieniu psychozy, są szersze niż granice choroby, którą obecnie definiujemy jako schizofrenię. Być może w takim typie choroby zostaną zidentyfikowane różne inne przyczyny. Jednakże jasne jest, że poprzez definiowanie schizofrenii jako choroby psychotycznej nie przysłużyliśmy się naszym pacjentom. Ponowne położenie nacisku na procesy poznawcze może ułatwić poszukiwanie odpowiednich leków na chorobę, którą od początku powinniśmy, z braku lepszego terminu, nazywać chorobą Kraepelina.

Niektóre elementy niniejszej pracy były uprzednio publikowane jako rozdział w książce „Schizofrenia: Evolution and Synthesis”, Ernst Strüngman Forum, Frankfurt Institute for Advanced Studies.

Piśmiennictwo

1. Aukes MF, Alizadeh BZ, Sitskoorn MM, et al. Genetic overlap among intelligence and other candidate endophenotypes for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 527-534.
2. Bleuler. *Die Gruppe der Schizophrenien*, 1911.
3. Bowie CR, Reichenberg A, Patterson TL, et al. Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 418-425.
4. Davidson M, Galderisi S, Weiser M, et al. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry* 2009; 166: 675-682.
5. Dickson H, Laurens KR, Cullen AE, Hodgins S. Meta-analysis of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia. *Psychol Med* 2012; 42: 743-755.
6. Fuller R, Nopoulos P, Arndt S, et al. Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1183-1189.
7. Gale CR, Batty GD, McIntosh AM, et al. Is bipolar disorder more common in highly intelligent people? A cohort study of a million men. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 190-194.
8. Goldberg TE, Goldman RS, Burdick KE, et al. Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 1115-1122.
9. Goldberg TE, Keefe RS, Goldman RS, et al. Circumstances under which practice does not make perfect: a review of the practice effect literature in schizophrenia and its relevance to clinical treatment studies. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 1053-1062.
10. Hedman AM, van Haren NE, van Baal CG, et al. IQ change over time in schizophrenia and healthy individuals: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2013; 146: 201-208.
11. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, et al. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1409-1416.
12. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, et al.; CATIE Investigators: Neurocognitive Working Group. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 633-647.
13. Keefe RS, Easley CE, Poe MP. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 688-691.
14. Keefe RS, Fox KH, Harvey PD, et al. Characteristics of the MATRICS consensus cognitive battery in a 29-site antipsychotic schizophrenia clinical trial. *Schizophr Res* 2011; 125: 161-168.
15. Keefe RS, Malhotra AK, Meltzer HY, et al. Efficacy and safety of donepezil in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: significant placebo/practice effects in a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 1217-1228.
16. Keefe RS, Fenton WS. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull* 2007; 33: 912-920.
17. Khandaker GM, Barnett JH, White IR, Jones PB. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophr Res* 2011; 132: 220-227.
18. Krabbendam L, Arts B, van Os J, Aleman A. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophr Res* 2005; 80: 137-149.
19. Kraepelin. *Lehrbuch für Studierende und Ärzte* 1893; 435-445.
20. MacCabe JH, Lambe MP, Cnattingius S, et al. Scholastic achievement at age 16 and risk of schizophrenia and other psychoses: a national cohort study. *Psychological Med* 2008; 38: 1133-1140.
21. MacCabe JH, Lambe MP, Cnattingius S, et al. Excellent school performance at age 16 and risk of adult bipolar disorder: national cohort study. *Br J Psychiatry* 2010; 196: 109-115.
22. Mishara AL, Goldberg TE. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 1013-1022.
23. Mohamed S, Rosenheck R, Swartz M, et al. Relationship of cognition and psychopathology to functional impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 978-987.

24. Reichenberg A, Caspi A, Harrington H, et al. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 160-169.
25. Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J, et al. A population-based cohort study of premorbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and nonpsychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2027-2035.
26. Sørensen HJ, Sæbye D, Urfer-Parnas A, et al. Premorbid intelligence and educational level in bipolar and unipolar disorders: a Danish draft board study. *J Affect Disord* 2012; 136: 1188-1191.
27. Touloupoulou T, Goldberg TE, Mesa IR, et al. Impaired intellect and memory: a missing link between genetic risk and schizophrenia? *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 905-913.
28. van Oel CJ, Sitskoorn MM, Cremer MP, Kahn RS. School performance as a premorbid marker for schizophrenia: a twin study. *Schizophr Bull* 2002; 28: 401-414.
29. Verdoux H, van Os J. Psychotic symptoms in non-clinical populations and the continuum of psychosis. *Schizophr Res* 2002; 54: 59-65.
30. Vonk R, van der Schot AC, van Baal GC, et al. Premorbid school performance in twins concordant and discordant for bipolar disorder. *J Affect Disord* 2012; 136: 294-303.
31. Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 579-587.
32. Zammit S, Allebeck P, David AS, et al. A longitudinal study of premorbid IQ score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 354-360.
33. Zanelli J, Reichenberg A, Morgan K, et al. Specific and generalized neuropsychological deficits: a comparison of patients with various first-episode psychosis presentations. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 78-85.