

Ocena skuteczności rehabilitacji osób z rozpoznaniem schizofrenii z wykorzystaniem narzędzi klinicznych, testów psychologicznych, QEEG i neurotropowego czynnika BDNF

Evaluation of the effectiveness of rehabilitation of people diagnosed with schizophrenia using clinical tools, psychological tests, QEEG, and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

Renata Markiewicz¹, Agnieszka Markiewicz-Gospodarek²,
Małgorzata Koziół³, Beata Szulecka⁴, Marcin Olajossy⁵, Tomasz Plech⁶

¹Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego

²Uniwersytet Przyrodniczy, Wydział Medycyny Weterynaryjnej,
Katedra Anatomii i Histologii Zwierząt

³Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej

⁴Szpital Neuropsychiatryczny im. prof. Mieczysława Kaczyńskiego, Lublin

⁵Uniwersytet Medyczny w Lublinie, II Klinika Psychiatrii i Rehabilitacji Psychiatrycznej

⁶Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Zakład Farmakologii

Summary

Aim. The aim of the study was to evaluate the level of cognitive and social functioning in two groups of schizophrenia patients using clinical tools, psychological tests, QEEG, and changes in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) activity in subjects' serum.

Material and methods. Randomly selected men diagnosed with schizophrenia were enrolled in the study and divided into two groups. Gr. 1 was formed by patients who did not undergo a structured rehabilitation program, while Gr. 2 was formed by patients undergoing standard rehabilitation, as provided in the program of the Psychiatric Rehabilitation Unit. Both groups underwent a comparative analysis of demographic parameters and based on: PANSS, AIS, GSES, and BCIS, psychological tests CTT-1, CTT-2, d2, QEEG, and changes in blood BDNF levels. To assess the effect of rehabilitation, the results obtained in both groups were compared after 12 weeks and their analysis was performed in accordance with assumptions for the experimental project. The study presents research hypotheses and pre-test and post-test comparisons of the groups, on the basis of selected research tools.

Results. The data obtained in measurement 1 indicate that both groups did not differ significantly in terms of: age, education, place of residence, treatment at outpatient facilities, medicines taken, and suicide attempts. Differences concerned: marital status, children, number of hospitalizations, and employment status. Furthermore, no significant differences were found for the studied groups concerning: serum levels of the brain-derived neurotrophic factor, values obtained on the PANSS, AIS, and GSES, and alpha/theta, theta/beta and theta/SMR ratios. The analyses performed in measurement 2 indicate that structured rehabilitation influences reduce negative symptoms, cause an increase in BDNF levels, cause an improvement in cognitive and social functioning and positively influence the perception speed and accuracy.

Conclusions. The positive effect of structured rehabilitation influences allows to say that rehabilitation represents a necessary part of the comprehensive psychiatric treatment and should already be implemented during the first episode of the illness.

Słowa kluczowe: BDNF, QEEG, PANSS, schizofrenia, rehabilitacja

Key words: BDNF, QEEG, PANSS, schizophrenia, rehabilitation

Wstęp

Schizofrenia jest jedną z wielu chorób psychicznych, których patogeneza jest wieloczynnikowa, a przebieg często nawrotowy [1]. W okresie zaostrzenia choroby dominują głównie objawy wytwórcze (pozytywne), w okresie remisji zaś objawy ubytkowe (negatywne). Zarówno objawy pozytywne, jak i negatywne wynikają z zaburzeń w aktywności różnych obszarów mózgu [2]. Badania wskazują na istotne znaczenie w tym zakresie okolicy czołowej, skroniowej, struktur limbicznych, środkowych oraz jąder podstawy [1, 3, 4]. Dysfunkcje okolicy przedczołowej obejmują przede wszystkim procesy związane z pamięcią operacyjną, koncentracją, emocjami, funkcjami wykonawczymi [1, 5–8], które w istotny sposób wpływają na funkcjonowanie i jakość życia osób chorych [1, 5, 6, 9–11].

Schizofrenia jako choroba o zmiennym przebiegu wymaga wielokierunkowych oddziaływań leczniczych. Podstawową formą pozostaje jednak systematyczna terapia farmakologiczna [12,13]. Poza farmakoterapią dostępny jest szeroki zakres oddziaływań uwzględniających wiele wymiarów: rodzinny, zawodowy, społeczny. Zarówno etap farmakologiczny, jak i uzupełniający jest ważny, ponieważ dzieli on cały proces leczenia na dwa okresy: wczesny i późny [12,14]. We wczesnym eliminowane są głównie ostre objawy choroby i przywracane są zaburzone związki społeczne [12–14], w etapie późnym zaś kompensuje się rozpoznane dysfunkcje, ustala zakres pomocy, usprawnia aktywność społeczną i zaburzone funkcje. Oba okresy są zatem istotne, tworzą bowiem spójny model leczenia [14].

Indywidualny program terapeutyczny skupia różne formy terapii: neurorehabilitacyjną, psychoedukacyjną, psychoterapeutyczną. W procesie dochodzenia do zdrowia ważną rolę odgrywa proces rehabilitacji przez pracę, aktywność fizyczną i poznawczą. Każda forma ustrukturalizowanej aktywności jest tutaj istotna, jako że wpływa na funkcjonowanie poznawcze i społeczne pacjenta [15]. Efekt ten wykazano w niniejszej pracy, stosując do oceny testy kliniczne i psychologiczne oraz parametr aktywności neuronalnej – BDNF i ilościowe EEG (tzw. QEEG).

Cel

Celem badań randomizowanych było porównanie dwóch grup pacjentów – mężczyzn z rozpoznaniem klinicznym schizofrenii (w fazie remisji). Grupę 1 tworzyli pacjenci, wobec których nie stosowano ustrukturalizowanego programu oddziaływań rehabilitacyjnych, grupę 2 zaś pacjenci objęci standardowym procesem rehabilitacyjnym realizowanym przez Oddział Rehabilitacji Psychiatrycznej. Kryteria włączenia do badań były następujące: zgoda pacjenta, rozpoznanie kliniczne schizofrenii (DSM-5), wiek pacjenta w przedziale 18–50 lat, praworęczność, brak chorób neurologicznych (aktywnych i przebytych), wykluczenie upośledzenia, otępienia i uzależnienia od alkoholu.

Obie grupy porównano pod względem demograficznym oraz wykonano dwukrotnie pomiary na podstawie: testów CTT-1, CTT-2, d2, skal: PANSS, AIS, GSES, BCIS, stężenia surowiczego wskaźnika BDNF oraz QEEG. Przyjęto założenie, że istnieją różnice w zakresie funkcjonowania poznawczego i społecznego pomiędzy grupami 1 i 2, które wykażą zastosowane metody i narzędzia badawcze.

W pracy przyjęto hipotezę, że oddziaływania rehabilitacyjne usprawniają funkcjonowanie poznawcze i społeczne osób z rozpoznaniem schizofrenii, a dobór narzędzi badawczych udowodni:

- redukcję deficytów poznawczych (testy CTT-1, CTT-2, d2, czynnik BDNF),
- redukcję objawów pozytywnych (P) i negatywnych (N) (skala PANSS),
- poprawę w zakresie przystosowania społecznego (skale AIS, GSES, BCIS),
- pozytywny wpływ na aktywność mózgu (QEEG), częstotliwość i amplitudę fal, w tym współczynnik uwagi theta/beta i współczynnik koncentracji theta/SMR.

Material

Do badań zakwalifikowano mężczyzn z rozpoznaniem schizofrenii, których podzielono na dwie grupy. Do grupy 1 (19 osób) włączono pacjentów hospitalizowanych w II Klinice Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, wobec których nie stosowano ustrukturalizowanych oddziaływań rehabilitacyjnych, natomiast do grupy 2 (26 osób) pacjentów przebywających na Oddziale Rehabilitacji Psychiatrycznej Szpitala Neuropsychiatrycznego w Lublinie. Wobec pacjentów z grupy 2 stosowane były standardowe oddziaływania, zgodne z programem oddziału. Program obejmował różne formy treningów: higieniczny, lekowy, budżetowy, relaksacyjny, umiejętności praktycznych, społecznych, z zakresu komunikacji, zajęcia dodatkowe (sportowe, artystyczne, towarzyskie) oraz pomoc psychologiczną. Harmonogram zajęć dla każdego pacjenta opierał się na występujących deficytach, a plan ustalał personel zatrudniony na oddziale (lekarz, psycholog, pielęgniarka). Każdy pacjent zobowiązany był do czynnego uczestnictwa w całym cyklu zajęć zgodnie z ustalonym schematem rehabilitacyjnym.

Analiza porównawcza obu grup pod względem demograficznym nie wykazała istotnych różnic, jeśli chodzi o: wiek, wykształcenie, miejsce zamieszkania, leczenie

ambulatoryjne, przyjmowane leki i próby samobójcze. Średni wiek badanych w grupie 1 wynosił 38 lat ($M = 38,16$; $SD = 10,78$), w grupie 2 36 lat ($M = 36,38$; $SD = 8,86$). Wykształcenie podstawowe w grupie 1 miały 3 osoby, zasadnicze 6 osób, średnie 7 osób, a wyższe 3 osoby. W grupie 2 wykształcenie podstawowe miały 4 osoby, zasadnicze 9 osób, średnie 9 osób, a wyższe 4 osoby. W dużych miastach (powyżej 100 tys. mieszkańców) w grupie 1 mieszkało 7 osób, w mniejszych miejscowościach (poniżej 100 tys. mieszkańców) 5 osób, a na wsi 7 osób. W grupie 2 w dużych miastach mieszkały 4 osoby, w mniejszych miejscowościach 10 osób, na wsi 11 osób. Wszyscy badani przyjmowali neuroleptyki atypowe, 3 osoby z grupy 2 w formie iniekcji domięśniowych. Zarówno badani z grupy 1 (15 osób), jak i z grupy 2 (16 osób) deklarowali niesystematyczne leczenie ambulatoryjne oraz negowali próby samobójcze (grupa 1 – 15 osób, grupa 2 – 17 osób).

Różnice między grupami dotyczyły: stanu cywilnego, posiadanych dzieci, liczby hospitalizacji oraz zatrudnienia. W grupie 2 dwukrotnie więcej badanych było stanu wolnego (23 osoby) i trzykrotnie mniej posiadało dzieci (1 dziecko). Średnia liczba hospitalizacji była dwukrotnie wyższa w grupie 2 ($M = 8,00$) niż w grupie 1 ($M = 3,53$). Źródłem utrzymania pacjentów z grupy 2 były głównie renta (16 osób) oraz prace dorywcze (5 osób). Pozostałe osoby były na utrzymaniu MOPS-u (3 osoby) oraz rodzin (2 osoby). W wypadku pacjentów z grupy 1 źródłem ich utrzymania także była głównie renta (6 osób) i pomoc społeczna (3 osoby), 7 badanych było na utrzymaniu rodziny, a 3 osoby były prawnie zatrudnione.

Metody

Zgodnie z założonym przebiegiem eksperymentu zakwalifikowanych do niego pacjentów zbadano dwukrotnie. Pierwsze badanie wiązało się z kwalifikacją oraz zgodą pacjenta, drugie nastąpiło po upływie 12 tygodni od chwili włączenia do programu. Analizy porównawczej dokonano na podstawie testów, skal, próbek krwi oraz parametrów QEEG (zgodą Komisji Bioetycznej KE-0254/35/2016). W pracy wykorzystano:

(1) diagnostyczny test CTT (D'Elia i wsp. [16]), który posłużył do analizy dysfunkcji czolowej – wersja CTT-1 określała sprawność wzrokową i szybkość psychomotoryczną (naprzemienne łączenie kolorowych liczb w ciągu 1–25), a wersja CTT-2 sprawność wykonawczą i pamięć operacyjną (naprzemienne łączenie liczb z jednoczesnym wyborem kolejności koloru w ciągu 1–25);

(2) test badania uwagi d2 (Brickenkampa [17]), który analizował szybkość (ilość opracowanego materiału w określonym czasie), jakość (dokładność pracy i popełniane błędy) oraz wytrwałość, świadcząca o sposobie zachowania podczas pracy (zdenerwowanie, stabilność pracy lub jej brak, zniechęcenie, zmęczenie); poziom koncentracji był efektem współdziałania tych zachowań, stanowił rezultat koordynacji bodźca i sterowania [17];

(3) skalę PANSS (Kaya, Oplera i Fiszbeina [18]), która oceniała zaburzenia psychiczne w schizofrenii (objawy pozytywne, negatywne, ogólne);

(4) skalę wglądu poznawczego Becka BCIS (*Beck Cognitive Insight Scale*) [19];

(5) skalę akceptacji choroby AIS (Felton, Revenson i Hinrichsen [20]);

(6) skalę własnej skuteczności GSES (Schwarzer, Jerusalem i Juczyńskiego [20]);
 (7) ilościowe EEG (tzw. QEEG) w zakresie amplitud i współczynników częstotliwości fal analizowane aparaturą firmy Elmiko [21].

Oznaczenia parametru laboratoryjnego neurotropowego czynnika BDNF dokonano po pobraniu od pacjentów krwi na skrzep metodą bezkontaktową. Marker ten uznano za ważny, gdyż jako wskaźnik synergizmu ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego może uzasadniać skuteczność oddziaływań rehabilitacyjnych [22]. Surowicze stężenie czynnika zbadano testem immunoenzymatycznym ELISA (Human BDNF ELISA kit, firmy R&D Systems). Ocenę neuropsychologiczną przeprowadził psycholog, a analizę poziomu czynnika BDNF diagnosta laboratoryjny.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem programu Statsoft STATISICA, a oceny rozkładu istotności różnic dokonano, opierając się na nieparametrycznym teście *U* Manna–Whitneya. Do oceny wielkości efektu posłużył współczynnik Cohena (*r*), gdzie $r \geq 0,5$ oznacza efekt duży, $r \geq 0,3$ efekt średni, a $r \geq 0,1$ efekt mały.

Wyniki

W celu weryfikacji założeń przyjętych w naszych badaniach porównano uzyskane wyniki dla grupy 1 i 2 podczas badania 1 i 2.

Tabela 1. Porównanie średnich wyników uzyskanych w skali PANSS

Skala PANSS	Grupa 1 (N=19)					Grupa 2 (N=26)				p ³	Siła efektu Cohena <i>r</i>
	Nr badania	M	SD	p ¹	Siła efektu Cohena <i>r</i>	M	SD	p ²	Siła efektu Cohena <i>r</i>		
PANSS – POZ	1	9,95	2,32	0,023	0,32	8,92	2,68	0,001	0,52	0,273	0,16
	2	9,47	2,87			7,92	2,54			0,123	0,23
PANSS– NEG	1	15,16	3,70	0,001	0,57	14,58	4,54	0,009	0,33	0,899	0,02
	2	17,58	4,39			13,54	5,18			0,010	0,38
PANSS– GEN	1	25,89	4,25	0,001	0,51	26,38	6,28	0,009	0,33	0,473	0,11
	2	28,37	4,59			24,88	6,53			0,051	0,29
PANSS– TOT	1	51,00	9,13	0,001	0,52	49,92	12,40	0,002	0,41	0,954	0,01
	2	55,42	10,71			46,35	13,17			0,012	0,37

p¹ – porównanie wyników badania 1 i 2 w grupie 1; p² – porównanie wyników badania 1 i 2 w grupie 2; p³ – porównanie wyników grupy 1 z wynikami grupy 2 w badaniu 1; p⁴ – porównanie wyników grupy 1 z wynikami grupy 2 w badaniu 2

PANSS-POZ – suma objawów pozytywnych (PANSS positive items total), PANSS-NEG – suma objawów negatywnych (PANSS negative items total), PANSS-GEN – suma objawów ogólnych (PANSS general items total), PANSS-TOT – wynik całkowity (PANSS total score)

Wyniki testu U pokazują istotne statystycznie różnice w poziomie PANSS – NEG (grupa 1: $M = 17,6$; $SD = 4,4$ vs. grupa 2: $M = 13,5$; $SD = 5,2$) oraz PANSS – TOT (grupa 1: $M = 55,4$; $SD = 10,7$ vs. grupa 2: $M = 46,4$; $SD = 13,2$). Z danych wynika, że u pacjentów z grupy 2 nasilenie objawów negatywnych jest mniejsze niż u pacjentów z grupy 1.

Tabela 2. Porównanie średnich wyników uzyskanych w skalach: AIS, GSES oraz BCIS

Analizowane skale	Grupa 1 (N = 19)					Grupa 2 (N = 26)					p^3	Siła efektu Cohena r
	Nr badania	M	SD	p^1	Siła efektu Cohena r	M	SD	p^2	Siła efektu Cohena r	p^4		
AIS	1	29,53	7,07	0,093	0,30	25,96	8,77	0,228	0,15	0,129	0,22	
	2	25,00	7,83			31,26	7,07			0,01	0,38	
GSES	1	32,00	6,22	0,267	0,14	30,15	5,76	0,201	0,16	0,244	0,17	
	2	28,69	6,16			32,42	6,29			0,03	0,32	
BCIS – refleksyjność	1	21,95	5,62	0,388	0,07	21,15	4,47	0,126	0,22	0,872	0,03	
	2	22,12	4,96			21,10	7,79			0,68	0,06	
BCIS – pewność siebie	1	17,47	3,69	0,371	0,08	21,15	4,47	0,433	0,03	0,022	0,34	
	2	14,77	3,29			16,74	5,64			0,03	0,33	

p^1 – porównanie wyników badania 1 i 2 w grupie 1; p^2 – porównanie wyników badania 1 i 2 w grupie 2; p^3 – porównanie wyników grupy 1 z wynikami grupy 2 w badaniu 1; p^4 – porównanie wyników grupy 1 z wynikami grupy 2 w badaniu 2

Wyniki testu U ujawniają istotne statystycznie różnice w zakresie akceptacji choroby AIS (grupa 1: $M = 25$; $SD = 7,8$ vs. grupa 2: $M = 31,3$; $SD = 7,1$), własnej skuteczności GSES (grupa 1: $M = 28,7$; $SD = 6,2$ vs. grupa 2: $M = 32,4$; $SD = 6,3$) oraz pewności siebie BCIS (grupa 1: $M = 14,8$; $SD = 3,3$ vs. grupa 2: $M = 16,7$; $SD = 5,6$). Z danych wynika, że u badanych z grupy 2 występuje poprawa funkcjonowania społecznego pod wpływem oddziaływań rehabilitacyjnych.

Tabela 3. Porównanie średnich wyników w zakresie neurotropowego czynnika BDNF

Czynnik neurotropowy	Grupa 1 (N = 19)					Grupa 2 (N = 26)					p^3	Siła efektu Cohena r
	Nr badania	M	SD	p^1	Siła efektu Cohena r	M	SD	p^2	Siła efektu Cohena r	p^4		
BDNF	1	47,89	8,61	0,001	0,54	48,23	14,87	0,077	0,20	0,721	0,05	
	2	36,37	10,25			50,92	14,76			0,000	0,58	

p^1 – porównanie wyników badania 1 i 2 w grupie 1; p^2 – porównanie wyników badania 1 i 2 w grupie 2; p^3 – porównanie wyników grupy 1 z wynikami grupy 2 w badaniu 1; p^4 – porównanie wyników grupy 1 z wynikami grupy 2 w badaniu 2

Wyniki testu *U* pokazują, że występują istotne statystycznie różnice w średnich wartościach wyników neurotropowego czynnika BDNF (grupa 1: $M = 36,4$; $SD = 10,3$ vs. grupa 2: $M = 50,9$; $SD = 14,7$). Z analiz wynika, że oddziaływania rehabilitacyjne przyczyniają się do wzrostu średnich wartości czynnika BDNF w grupie 2.

Tabela 4. Porównanie średnich wyników uzyskanych w testach CTT-1, CTT-2 oraz d2

Test CTT-1, CTT-2, d2	Grupa 1 (N = 19)					Grupa 2 (N = 26)				p ³	Siła efektu Cohena r
	Nr badania	M	SD	p ¹	Siła efektu Cohena r	M	SD	p ²	Siła efektu Cohena r		
CTT-1/uwaga wzrokowa – sekwencja prosta	1	56,1	26,1	0,167	0,22	57,04	25,8	0,027	0,38	0,58	0,08
	2	50,4	24			50,1	24			0,95	0,01
CTT-2/uwaga wzrokowa – sekwencja naprzemienna	1	117,4	55,3	0,018	0,48	116,9	43,6	0,036	0,35	0,62	0,08
	2	102,3	51,7			101,8	43,3			0,47	0,11
CTT/wskaźnik zakłóceń	1	1,2	0,6	0,391	0,06	1,2	0,8	0,355	0,07	0,88	0,02
	2	1,2	0,7			1,1	0,6			0,62	0,07
d2WZ/szybkość pracy	1	348,8	88,4	0,015	0,50	309,1	105,2	0,440	0,03	0,35	0,14
	2	377,8	127,1			303,7	113,4			0,02	0,34
d2%B/błędy	1	39,4	37,8	0,026	0,45	18,4	10,7	0,037	0,35	0,00	0,57
	2	31,2	27,3			15,8	6,8			0,00	0,60
d2WZ-B/zdolność spostrzegania	1	236,4	115,6	0,024	0,45	281,1	100,6	0,222	0,15	0,33	0,14
	2	256,8	129,4			285,2	109,3			0,36	0,14
d2ZK/zdolność koncentracji	1	131,6	95,2	0,120	0,27	103,1	49,5	0,072	0,29	0,71	0,05
	2	144,4	123,1			108,8	46,8			0,88	0,02

p¹ – porównanie wyników badania 1 i 2 w grupie 1; p² – porównanie wyników badania 1 i 2 w grupie 2; p³ – porównanie wyników grupy 1 z wynikami grupy 2 w badaniu 1; p⁴ – porównanie wyników grupy 1 z wynikami grupy 2 w badaniu 2

Wyniki testu *U* ujawniają istotne statystycznie różnice w teście d2%B świadczące o poprawie dokładności spostrzegania (grupa 1: $M = 31,2$; $SD = 27,3$ vs. grupa 2: $M = 15,8$; $SD = 6,8$) i szybkości pracy (grupa 1: $M = 377,8$; $SD = 127,1$ vs. grupa 2: $M = 303,7$; $SD = 113,4$). Usprawnienie tych funkcji występuje u pacjentów z grupy 2.

Tabela 5. Porównanie średnich wyników zakresie QEEG/współczynnik częstotliwości

Współczynnik częstotliwości –Hz	Grupa 1 (N = 19)					Grupa 2 (N = 26)				p ³ p ⁴	Siła efektu Cohena r
	Nr badania	M	SD	p ¹	Siła efektu Cohena r	M	SD	p ²	Siła efektu Cohena r		
QEEG Fzdelta/theta	1	1,66	0,49	0,042	0,28	1,57	0,47	0,465	0,01	0,62	0,07
	2	1,92	0,61			1,49	0,47			0,03	0,31
QEEG Fztheta/alpha	1	1,36	0,27	0,001	0,43	1,44	0,56	0,132	0,16	0,99	0,01
	2	1,53	0,30			1,44	0,59			0,26	0,16
QEEG Fzalpha/SMR	1	1,70	0,25	0,039	0,29	2,10	0,38	0,121	0,16	0,00	0,53
	2	1,87	0,39			1,99	0,53			0,07	0,26
QEEG Fz SMR/beta	1	0,90	0,10	0,192	0,14	0,95	0,10	0,173	0,13	0,029	0,32
	2	0,87	0,15			0,90	0,19			0,13	0,23
QEEG Fz beta/Beta2	1	0,76	0,09	0,431	0,03	0,82	0,12	0,422	0,03	0,13	0,23
	2	0,73	0,10			0,79	0,21			0,15	0,21
QEEG Fztheta/beta	1	2,14	0,61	0,016	0,35	2,86	1,22	0,361	0,05	0,02	0,36
	2	2,46	0,79			2,76	1,09			0,38	0,13
QEEG Fztheta/SMR	1	2,34	0,62	0,000	0,54	3,01	1,25	0,255	0,09	0,04	0,30
	2	2,79	0,64			2,89	1,13			0,77	0,04
QEEG Fzalpha/theta	1	0,74	0,12	0,019	0,34	0,79	0,26	0,102	0,18	0,83	0,03
	2	0,67	0,14			0,73	0,26			0,22	0,18
QEEG Fz SMR/beta2	1	0,68	0,13	0,382	0,05	0,78	0,15	0,395	0,04	0,03	0,34
	2	0,64	0,15			0,80	0,30			0,02	0,36
QEEG Fzalpha/beta	1	1,53	0,29	0,024	0,32	1,99	0,34	0,051	0,23	0,00	0,59
	2	1,66	0,48			1,87	0,48			0,04	0,30
QEEG Fz beta/alpha	1	0,68	0,12	0,089	0,22	0,52	0,10	0,232	0,10	0,00	0,59
	2	0,71	0,45			0,50	0,13			0,00	0,43
QEEG Cz delta/theta	1	1,54	0,74	0,167	0,16	1,28	0,27	0,363	0,05	0,24	0,17
	2	1,65	0,66			1,22	0,37			0,02	0,34
QEEG ztheta/alpha	1	1,29	0,35	0,103	0,21	1,21	0,46	0,058	0,22	0,10	0,24
	2	1,35	0,27			1,22	0,53			0,10	0,24
QEEG Czalpha/SMR	1	1,74	0,33	0,186	0,14	2,09	0,47	0,363	0,05	0,15	0,21
	2	1,83	0,39			2,08	0,62			0,03	0,33

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

QEEG Cz SMR/beta	1	0,92	0,14	0,397	0,04	0,94	0,09	0,230	0,10	0,26	0,17
	2	0,86	0,13			0,89	0,19			0,15	0,21
QEEG Cz beta/beta2	1	0,79	0,18	0,448	0,002	0,82	0,13	0,267	0,09	0,28	0,16
	2	0,74	0,10			0,82	0,24			0,05	0,28
QEEG Cztheta/beta	1	2,09	0,85	0,082	0,23	2,35	0,92	0,129	0,16	0,22	0,18
	2	2,13	0,57			2,39	0,94			0,33	0,14
QEEG Cztheta/SMR	1	2,23	0,69	0,020	0,34	2,49	0,98	0,177	0,13	0,25	0,17
	2	2,45	0,49			2,49	0,95			0,94	0,01
QEEG Czalpha/theta	1	0,79	0,16	0,204	0,13	0,92	0,28	0,032	0,26	0,11	0,24
	2	0,76	0,15			0,86	0,28			0,06	0,27
QEEG Cz SMR/beta2	1	0,75	0,31	0,500	0,01	0,77	0,15	0,404	0,03	0,10	0,25
	2	0,65	0,14			0,79	0,28			0,01	0,36
QEEG Czalpha/beta	1	1,57	0,37			1,96	0,42	0,371	0,05	0,01	0,45
	2	1,63	0,46	0,066	0,24	1,95	0,56			0,01	0,35
QEEG Cz beta/alpha	1	0,67	0,16	0,107	0,20	0,53	-0,13	0,289	0,08	0,01	0,43
	2	0,68	0,33			0,49	0,13			0,00	0,43

p¹ – porównanie wyników badania 1 i 2 w grupie 1; p² – porównanie wyników badania 1 i 2 w grupie 2; p³ – porównanie wyników grupy 1 z wynikami grupy 2 w badaniu 1; p⁴ – porównanie wyników grupy 1 z wynikami grupy 2 w badaniu 2;

F-z – obszar czołowy mózgu (ang. frontal), C-z – obszar centralny mózgu (ang. central)

Wyniki testu *U* pokazują istotne statystycznie różnice w zakresie współczynnika częstotliwości delta/theta w okolicy Fz (grupa 1: $M = 1,9$; $SD = 0,6$ vs. grupa 2: $M = 1,5$; $SD = 0,5$). Wzrost średnich wyników współczynnika w grupie 1 świadczy o problemach z wydobywaniem informacji z pamięci i ograniczonej kontroli reakcji na bodziec. Istotne statystycznie różnice występują także w zakresie współczynnika SMR/beta2 (grupa 1: $M = 0,6$; $SD = 0,2$ vs. grupa 2: $M = 0,8$; $SD = 0,3$). Jego wzrost w grupie 2 świadczy o redukcji napięcia i stresu wśród badanych.

Istotną statystycznie zmianę odnotowano również w zakresie współczynnika alpha/beta (grupa 1: $M = 1,7$; $SD = 0,5$ vs. grupa 2: $M = 1,9$; $SD = 0,5$), który uległ obniżeniu w grupie 2. Jego spadek świadczy o niewielkiej poprawie w logicznym myśleniu i rozwiązywaniu problemów. Analogiczne różnice w zakresie współczynników delta/theta, SMR/beta2 i alpha/beta dotyczą również okolicy Cz. Współczynnik uwagi theta/beta i współczynnik koncentracji theta/SMR nie różnicują grup.

Tabela 6. Porównanie średnich wyników uzyskanych w zakresie QEEG/amplitud

Amplituda	Grupa 1 (N = 19)					Grupa 2 (N = 26)				p ³ p ⁴	Siła efektu Cohena s
	Nr badania	M	SD	p ¹	Siła efektu Cohena r	M	SD	p ²	Siła efektu Cohena r		
QEEG Fz delta	1	24,38	8,75	0,03	0,31	30,24	11,11	0,395	0,04	0,06	0,10
	2	27,06	9,85			28,53	12,01			0,52	0,10
QEEG Fz theta	1	14,93	4,24	0,04	0,28	20,31	9,06	0,310	0,07	0,013	0,20
	2	16,35	4,81			19,24	7,75			0,17	0,20
QEEG Fz alpha	1	10,8	2,67	0,148	0,17	14,52	4,9	0,297	0,07	0,001	0,35
	2	10,68	3,27			13,49	4,17			0,01	0,35
QEEG Fz SMR	1	5,96	1,54	0,048	0,27	7,07	2,61	0,490	0,01	0,06	0,37
	2	5,53	1,47			6,55	1,94			0,01	0,37
QEEG Fz beta	1	6,6	1,27	0,015	0,35	7,38	2,2	0,415	0,03	0,19	0,36
	2	5,92	1,38			7,05	2,25			0,01	0,36
QEEG Fz beta2	1	8,8	1,51	0,005	0,42	9,20	2,00	0,410	0,03	0,78	0,21
	2	7,62	1,88			8,65	3,02			0,15	0,21
QEEG Cz delta	1	21,18	8,9	0,374	0,05	22,35	7,52	0,138	0,15	0,29	0,04
	2	20,77	7,26			20,95	9,62			0,8	0,04
QEEG Cz theta	1	14,89	4,14	0,500	0,01	17,24	5,96	0,144	0,17	0,14	0,15
	2	15,16	4,49			17,13	6,81			0,32	0,15
QEEG Cz alpha	1	11,4	3,09	0,056	0,26	14,66	3,15	0,347	0,05	0,002	0,39
	2	11,20	3,38			14,38	4,57			0,00	0,39
QEEG Cz SMR	1	6,29	1,6	0,015	0,35	7,13	1,78	0,129	0,16	0,14	0,34
	2	5,77	1,43			6,73	2,04			0,02	0,34
QEEG Cz beta	1	6,84	1,4	0,011	0,37	7,54	1,83	0,191	0,12	0,28	0,33
	2	6,24	1,24			7,20	2,21			0,02	0,33
QEEG Cz beta2	1	9,0	1,47	0,009	0,39	9,23	2,32	0,091	0,18	0,99	0,17
	2	7,91	1,67			8,60	2,75			0,26	0,17

p¹ – porównanie wyników badania 1 i 2 w grupie 1; p² – porównanie wyników badania 1 i 2 w grupie 2; p³ – porównanie wyników grupy 1 z wynikami grupy 2 w badaniu 1; p⁴ – porównanie wyników grupy 1 z wynikami grupy 2 w badaniu 2

F-z – obszar czołowy mózgu (ang. frontal), C-z – obszar centralny mózgu (ang. central)

Wyniki testu U pokazują istotne statystycznie różnice w zakresie amplitudy fali alpha w okolicy Fz (grupa 1: $M = 10,7$; $SD = 3,3$ vs. grupa 2: $M = 13,5$; $SD = 4,2$). Obniżenie średnich wartości w grupie 1 świadczy o trudnościach w funkcjonowaniu poznawczym. Istotną statystycznie zmianę odnotowano także w zakresie amplitudy fali SMR (grupa 1: $M = 5,5$; $SD = 1,5$ vs. grupa 2: $M = 6,6$; $SD = 1,9$). Obniżenie średnich wartości fali SMR w grupie 1 świadczy o spadku aktywności u badanych. Zmianę istotną statystycznie odnotowano również w zakresie amplitudy fali beta (grupa 1: $M = 5,9$; $SD = 1,4$ vs. grupa 2: $M = 7,1$; $SD = 2,3$). Obniżenie średniej wartości fali beta w grupie 1 dowodzi gorszej orientacji zewnętrznej u badanych. Analogiczne różnice w zakresie amplitud fal alpha, SMR i beta dotyczą okolicy Cz.

Dyskusja

Wyniki pierwszego etapu przeprowadzonego eksperymentu (badanie 1) wykazują brak istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami pacjentów. Wyjściowo obie grupy pacjentów nie różnią się między sobą w zakresie uzyskanych średnich wartości w skalach: PANSS, AIS, GSES, stężenia poziomu czynnika BDNF oraz w średnich wartościach współczynników alpha/theta, theta/beta i theta/SMR.

Drugi etap badań (badanie 2) ujawnia istotne statystycznie różnice w grupie 2, wobec której stosowany był standardowy program rehabilitacji psychiatrycznej. Istotne statystycznie różnice dotyczą testu d2, który wskazuje na usprawnienie spostrzegania (d2%B) i tempa pracy (d2WZ), oraz skali PANSS, ujawniającej obniżenie nasilenia objawów negatywnych. Ustalenia te korespondują z doniesieniami innych autorów, którzy wskazują na pozytywny wpływ rehabilitacji zorientowanej na kształtowanie umiejętności już po 4 tygodniach, potwierdzając to wynikami testów psychologicznych i skalą PANSS [23, 24].

W grupie 2 zaobserwowano także istotny statystycznie wzrost neurotropowego czynnika BDNF, który koresponduje z wynikami Kima i wsp. [25]. Odnotowano również wzrost poziomu BDNF u osób z diagnozą schizofrenii pod wpływem ćwiczeń fizycznych stosowanych trzy razy w tygodniu przez 3 miesiące. Zaobserwowano też dodatnią korelację między podwyższonym poziomem BDNF a parametrami układu sercowo-naczyniowego badanych [22, 25]. Uzyskane w naszym eksperymencie dane korespondują z wynikami Mattsona i wsp. [26] oraz Mennericka i Zorumskiego [27], według których energetyczne przemiany powodują kaskadowe procesy biochemiczne, produkcję neuroprzekaźników i wzrost syntezy czynnika BDNF [22], a także z wynikami Mabuchiego i wsp. [28] oraz Powersa i Jacksona [29], donoszących, że aktywność komórek mięśniowych i nerwowych przez indukcję napływu jonów sodu i wapnia powoduje wzrost transportu elektronów, aktywację procesów metabolicznych, produkcję białek i enzymów oraz pobudzenie transkrypcji i wzrost liczby pęcherzyków zawierających neurotransmitery [22]. Rezultaty badań sugerują więc, że zmiany w stężeniu czynnika neurotropowego mogą być wskaźnikiem synergizmu ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, a zwiększenie stężenia BDNF uwarunkowane aktywnością fizyczną oraz neuromodulacyjnym efektem rehabilitacji może wskazywać na jej skuteczność.

Istotnie statystycznie są również wyniki uzyskane przez pacjentów z grupy 2 dotyczące wartości w skalach: akceptacji choroby (AIS), własnej skuteczności (GSES) oraz pewności siebie (BCIS). Z analiz wynika, że dzięki rehabilitacji poprawia się sprawność funkcjonowania społecznego tych osób. Potwierdzają to badania Schauba i wsp. [30], którzy twierdzą, że wgląd i własna skuteczność to ważne moderujące czynniki zachowań społecznych osób chorych na schizofrenię.

Ciekawym wynikiem jest istotna statystycznie różnica w wartościach współczynników częstotliwości w okolicy Fz. Wzrost współczynnika SMR/beta2 w grupie 2 świadczy o redukcji napięcia, obniżeniu niepokoju i stresu, a obniżenie współczynnika alpha/beta o niewielkiej poprawie myślenia. Porównywalny w obu grupach jest współczynnik alpha/theta, który wiąże się z nastrojem, a któremu Crumlishi wsp. [31] przypisują reakcję na chorobę i błędy poznawcze [21]. Zniekształcony odbiór informacji ma być warunkowany objawami psychopatologicznymi, które powodują trudności w koncentracji i uwadze, co potwierdza wynik naszych badań – współczynnik uwagi theta/beta i współczynnik koncentracji theta/SMR.

Obecnie niewiele jest publikacji, które analizują ilościową ocenę EEG (tzw. QEEG) aktywności mózgu u osób z rozpoznaniem schizofrenii pod wpływem różnych oddziaływań. Istnieje pewne prawdopodobieństwo, że taki związek występuje. Przykładem mogą być prace Gruzeliara oraz Gruzeliara i wsp. [32–35], w których poddawano analizie uwagę, koncentrację i pamięć w grupie osób związanych ze sztuką na podstawie protokołu alpha/theta, SMR/theta oraz SMR/beta2. Wykazano, że aktywne treningi usprawniają procesy poznawcze u muzyków i zwiększają ich wydajność artystyczną. Podobne wyniki uzyskano, badając osoby zdrowe protokołem SMR/beta1. Udowodniono pozytywny efekt terapii w zakresie samokontroli i refleksyjnego działania (SMR) oraz koncentracji i decyzyjności w rozwiązywaniu problemów (beta1). Wielu innych badaczy potwierdza wyniki uzyskane przez Gruzeliara oraz Gruzeliara i wsp. Wydaje się więc prawdopodobne, że zastosowanie określonych protokołów treningowych wobec osób chorych na schizofrenię może również usprawnić ich procesy poznawcze [36–41].

Przedstawione rezultaty znajdują potwierdzenie także w pracach naukowych, w których poprawę procesów poznawczych udowadniają potencjały wywołane zależne od zdarzenia (ERP). Kariofillis i wsp. [42] badali wpływ treningu poznawczego (słuchowego i wzrokowo-przestrzennego) na potencjały wywołane u pacjentów z diagnozą schizofrenii. Komputerowy trening prowadzili przez 2 tygodnie i analizowali potencjały wywołane w paradygmacie *odd-ball* przed treningiem, po 2 tygodniach treningu i po upływie 2 miesięcy. W obu badanych grupach stwierdzili obniżenie latencji załamka P2 po treningu, a także w badaniu *follow-up*. Według autorów zwiększona amplituda P2 wiąże się z występowaniem objawów pozytywnych i gorszym funkcjonowaniem, a wydłużona latencja z nasileniem myślenia stereotypowego. Trening wzrokowo-przestrzenny miał dłużej trwający efekt w odniesieniu do latencji P2 niż trening słuchowy, co może oznaczać, że deficyty dyskryminacji słuchowej u osób ze schizofrenią wymagają bardziej intensywnego treningu, aby możliwe było uzyskanie stabilnej zmiany [40–42].

Popov i wsp. [43] porównywali trening pamięci i trening słuchowy ze standardowym poznawczym programem rehabilitacyjnym. Wykazali pozytywny wpływ na

normalizację M50 magnetoencefalograficznej wersji P50 w okresie 4 tygodni badania [40–43]. Kontynuacji tego badania nie było, tak więc nie wiadomo, jak długa była poprawa. Z kolei Rass i wsp. [44] analizowali wpływ wzrokowych i słuchowych ćwiczeń rehabilitacyjnych z zastosowaniem komputera. Nie stwierdzili jednak istotnej poprawy słuchowych P300 w bezpośredniej analizie po zastosowanym oddziaływaniu ani w długotrwałej obserwacji [40–44].

Podsumowując, należy stwierdzić, że uzyskane wyniki dostarczają interesujących informacji związanych z czynnością bioelektryczną mózgu na podstawie przyjętych w pracy parametrów inwazyjnych (surowica krwi) i nieinwazyjnych (testy i skale). Dalsza kontynuacja badań i poszerzenie analiz o dodatkowe markery pozwoli na spójną ocenę jego funkcjonowania, zarówno pod kątem jakościowym (EEG), jak i ilościowym (QEEG).

Należy podkreślić, że każdy eksperyment naukowy obarczony jest pewnymi ograniczeniami. W prezentowanej pracy takim ograniczeniem jest farmakoterapia. Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia błędu, do badań włączani byli pacjenci, którzy pozostawali w fazie remisji i przyjmowali tylko leki atypowe (bez zmian w kuracji). Można przyjąć założenie, że wpływ farmakoterapii pozostawał na stabilnym poziomie w obu badanych grupach (faza remisji), a uzyskany efekt poprawy funkcjonowania poznawczego i społecznego w grupie pacjentów poddawanych rehabilitacji był uwarunkowany prowadzonymi oddziaływaniami. Potwierdzeniem przyjętego założenia mogą być badania Larssona i wsp. [45], gdzie autorzy wskazują na zwiększenie ekspresji BDNF w wyniku indukowanych ćwiczeniami fizycznymi przemian biochemicznych, oraz badania Ziemy [46], który twierdzi, że systematyczne wzmocnienia są warunkiem stabilnego poziomu stymulacji, mającego wpływ na regenerację i tworzenie się szlaków pamięciowych LTP (*Long Term Potentiation*) utrwalanych [22, 40, 45, 46]. Za pozytywnym efektem działań rehabilitacyjnych przemawia również stanowisko wielu autorów, którzy uważają, że leki przeciwpsychotyczne w satysfakcjonujący klinicznie sposób nie poprawiają funkcji poznawczych u pacjentów z diagnozą schizofrenii [46–52], chociaż są niezbędne w procesie leczenia.

Patofizjologia schizofrenii jest złożona, zarówno w zakresie zaburzeń strukturalnych [53–55], funkcjonalnych [56, 57], elektrofizjologicznych [58–60], neuroendokrynych [61–63], immunologicznych [64], jak i neurochemicznych [65–68], dlatego też wyodrębnienie czynnika, który w oczywisty sposób wpływałby na poprawę funkcjonowania poznawczo-społecznego osób chorych, jest trudne. Złożony problem diagnostyczny i leczniczy nie może jednak być przeszkodą w poszukiwaniach pozafarmakologicznych form terapii.

Wykazanie w prezentowanej pracy pozytywnych wyników standardowej rehabilitacji psychiatrycznej uzasadnia potrzebę dalszych badań nad metodami neuromodulacji i neurostymulacji mózgu osób chorych na schizofrenię [69–72].

Wnioski

Przyjęta w pracy hipoteza potwierdziła wpływ ustrukturalizowanych oddziaływań rehabilitacyjnych na funkcjonowanie poznawcze i społeczne osób z rozpoznaniem schizofrenii. Uzasadnia to:

- 1) wzrost amplitud fal SMR, alpha i beta w analizie QEEG;
- 2) wzrost współczynnika częstotliwości alpha/beta i SMR/beta;
- 3) wzrost neurotropowego czynnika BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*);
- 4) poprawa funkcji poznawczych i funkcjonowania społecznego (CTT-1, CTT-2, d2, AIS, GSES, BCIS);
- 5) obniżenie nasilenia objawów negatywnych (PANSS).

Piśmiennictwo

1. Favalli G, Li J, Belmonte-de-Abreu P, Wong AH, Daskalakis ZJ. *The role of BDNF in the pathophysiology and treatment of schizophrenia*. J.Psychiatr. Res. 2012; 46(1): 1–11.
2. Niitsu T, Shirayama Y, Matsuzawa D, Hasegawa T, Kanahara N, Shiraiishi T i wsp. *Associations of serum brain-derived neurotrophic factor with cognitive impairments and negative symptoms in schizophrenia*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2011; 35(8):1836–1840.
3. Weinberger DR. *Schizophrenia and the frontal lobe*. Trends Neurosci. 1988; 11(8): 367–370.
4. Harvey PD, Koren D, Reichenberg A, Bowie CR. *Negative symptoms and cognitive deficits what is the nature of their relationship?* Schizophr. Bull. 2006; 32(2): 250–258.
5. Dickerson F, Boronow JJ, Ringel N, Parente F. *Social functioning and neurocognitive deficits in outpatients with schizophrenia: A 2-year follow-up*. Schizophr. Res. 1999; 37(1): 13–20.
6. Reichenberg A. *The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia*. Dialogues Clin. Neurosci. 2010; 12(3): 383–392.
7. Green M. *What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?* Am. J. Psychiatry 1996;153(3): 321–330.
8. Lawrie SM, Whalley HC, Abukmeil SS, Kestelman JN, Donnelly L, Miller Pi wsp. *Brain structure, genetic liability, and psychotic symptoms in subjects at high risk of developing schizophrenia*. Biol. Psychiatry 2001; 49(10): 811–823.
9. Stahl SM, Buckley PF. *Negative symptoms of schizophrenia: A problem that will not go away*. Acta Psychiatr. Scand. 2007; 115(1): 4–11.
10. Andreasen NC. *Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability*. Arch. Gen. Psychiatry 1982; 39(7): 784–788.
11. Wciórka J. *Psychozy schizofreniczne, zaburzenia schizotypowe i schizoafektywne*. W: Purzyński S, Rybakowski J, Wciórka J red. *Psychiatria*, t. 2. Wrocław: Wydawnictwo Elsevier Urban & Partner; 2011. S. 159-269
12. Cechnicki A. *Rehabilitacja psychiatryczna – cele i metody*. Psychiatria w Praktyce Klinicznej. Via Medica 2009; 2(1): 41–54.
13. Meder J. *Aktywny udział pacjentów w leczeniu farmakologicznym*. Warszawa: Fundacja IPN – Instytut Psychiatrii i Neurologii; 1995.

14. Kabanow M, Wołowik G. *Rehabilitacja chorych psychicznie*, Warszawa: Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich; 1974.
15. Cichoński Ł. *Psychiatria środowiskowa, czyli jak przywrócić chorego na schizofrenię społeczeństwu*. Świat Med. Farm. 2010; 3: 60–66.
16. D'Elia LF, Satz P, Uchiyama CL, White T. *Kolorowy Test Połączeń*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego; 2012.
17. Brickenkamp R. *Test d2. Test badania uwagi*. Warszawa: Wydawnictwo ERDA; 2012.
18. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. *The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia*. Schizophr. Bull. 1987; 13(2): 261–276.
19. Khao YC, Liu YP. *The Beck Cognitive Insight Scale (BCIS): Translation and validation of the Taiwanese version*. BMC Psychiatry 2010; 10: 27.
20. Juczyński Z. *Narzędzia pomiaru w promocji i psychologii zdrowia*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego; 2012.
21. Thompson M, Thompson L. *Neurofeedback*. Wrocław: Wydawnictwo Biomed Neurotechnologie; 2003.
22. Markiewicz R, Koziół M, Olajosy M, Masiak J. *Can the neurotrophic factor BDNF be an indicator of effective rehabilitation influences in schizophrenia?* Psychiatr. Pol. 2018; 52(5): 819–834.
23. Węgrzyn J, Wciórka J. *Składowa P50 słuchowych potencjałów wywołanych u chorych na schizofrenię i ich krewnych pierwszego stopnia*. Psychiatr. Pol. 2004; 28(3): 395–408.
24. Bark N, Revheim N, Huq F, Khalderov V, Ganz ZW, Medalia A. *The impact of cognitive remediation on psychiatric symptoms of schizophrenia*. Schizophr. Res. 2003; 63(3): 229–235.
25. Kim HJ, Song BK, So B, Lee O, Song W, Kim Y. *Increase of circulating BDNF levels and its relation to improvement of physical fitness following 12 weeks of combined exercise in chronic patients with schizophrenia: A pilot study*. Psychiatry Res. 2014; 220(3): 792–796.
26. Mattson MP, Maudsley S, Martin B. *BDNF and 5-HT: A dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders*. Trends Neurosci. 2004; 27(10): 589–594.
27. Mennerick S, Zorumski CF. *Neural activity and survival in the developing nervous system*. Mol. Neurobiol. 2000; 22(1–3): 41–54.
28. Mabuchi T, Kitagawa K, Kuwabara K, Takasawa K, Ohtsuki T, Xia Z i wsp. *Phosphorylation of cAMP response element-binding protein in hippocampal neurons as a protective response after exposure to glutamate in vitro and ischemia in vivo*. J. Neurosci. 2001; 21(23): 9204–9213.
29. Powers SK, Jackson MJ. *Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production*. Physiol. Rev. 2008; 88(4): 1243–1276.
30. Schaub D, Brüne M, Bierhoff HW, Juckel G. *Comparison of the self- and clinician's of Personal and Social Performance in patients with schizophrenia: The role of insight*. Psychopathology 2012; 45(2): 109–116.
31. Crumlish N, Whitty P, Kamali M, Clarke M, Browne S, McTigue O i wsp. *Early insight predicts depression and attempted suicide after 4 years in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder*. Acta Psychiatr. Scand. 2005; 112(6): 449–455.
32. Gruzelić J. *A theory of alpha/theta neurofeedback, creative performance enhancement, long distance functional connectivity and psychological integration*. Cogn. Process. 2009; 10 (Suppl 1): S101–109.
33. Gruzelić JH, Hirst L, Holmes P, Leach J. *Immediate effects of alpha/theta and Sensory-Motor-Rhythm feedback on music performance*. Int. J. Psychophysiol. 2014; 93(1): 96–104.

34. Gruzelier JH. *Differential effect on mood of 12–15 (SMR) and 15–18 (beta1) Hz neurofeedback*. Int. J. Psychophysiol. 2014; 93(1): 112–115.
35. Egner T, Gruzelier JH. *EEG biofeedback of low beta band components: Frequency-specific effects on variables of attention and event-related brain potentials*. Clin. Neurophysiol. 2004; 115(1): 131–139.
36. Regan D. *Steady-state evoked potentials*. J. Opt. Soc. Am. 1977; 67(11): 1475–1489.
37. Leszkowicz E. *Znaczenie czynnościowe óśrodkowych rytmów synchronicznych ze szczególnym uwzględnieniem rytmu theta*. Sen 2007; 1(7): 25–37.
38. Kolb B, Teskey GC, Gibb R. *Factors influencing cerebral plasticity in the normal and injured brain*. Front. Hum. Neurosci. 2010; 4: 204.
39. Sulzer J, Sitaram R, Blefari ML, Kollias S, Birbaumer N, Stephan KE i wsp. *Neurofeedback-mediated self-regulation of the dopaminergic midbrain*. Neuroimage 2013; 83: 817–825.
40. Wojcik G, Masiak J, Kawiak A, Kwasniewicz Ł, Schneider P, Polak N i wsp. *Mapping the human brain in frequency band analysis of brain cortex electroencephalographic activity for selected psychiatric disorders*. Front. Neuroinform. 2018; 12: 73.
41. Markiewicz R. *The use of EEG Biofeedback/Neurofeedback in psychiatric rehabilitation*. Psychiatr. Pol. 2017; 51(6):1095–1106.
42. Kariofillis D, Sartory G, Kärgel Ch, Müller BW. *The effect of cognitive training on evoked potentials in schizophrenia*. Schizophr. Res. Cogn. 2014; 1(4):180–186.
43. Popov T, Jordanov T, Rockstroh B, Elbert T, Merzenich M, Miller G. *Specific cognitive training normalizes auditory sensory gating in schizophrenia: A randomized trial*. Biol. Psychiatry 2011; 69(5): 465–471.
44. Rass O, Forsyth JK, Bolbecker AR, Hetrick WP, Breier A, Lysaker PH i wsp. *Computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia: A randomized single-blind pilot study*. Schizophr. Res. 2012;139(1–3): 92–98.
45. Larsson E, Nanobashvili A, Kokaia Z, Lindvall O. *Evidence for neuroprotective effect of endogenous brain-derived neurotrophic factor after global forebrain ischemia in rats*. J. Cereb. Blood Flow Metab. 1999; 19(11): 1220–1228.
46. Ziemia A. *Rola aktywności ruchowej w zapobieganiu zaburzeniom poznawczym*. Aktualn. Neurol. 2014; 14(3): 175–180.
47. Heaton RK, Gladsjo JA, Palmer BW, Kuck J, Marcotte TD, Jeste DV. *Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry 2001; 58(1): 24–32.
48. Citrome L, Bilder RM, Volavka J. *Managing treatment resistant schizophrenia: Evidence from randomized clinical trials*. J. Psychiatr. Pract. 2002; 8(4): 205–215.
49. Weiss KA, Smith TE, HullJW, Piper AC, Huppert JD. *Predictors of risk of nonadherence in outpatients with schizophrenia and after psychotic*. Schizophr. Bull. 2002; 28(2): 341–349.
50. Weiner D, Meltzer HY, Veinbergs I, Donohue EM, Spalding TA, Smith TT i wsp. *The role of M1 muscarinic receptor agonism of N-desmethylclozapine in the unique clinical effects of clozapine*. Psychopharmacology (Berl.) 2004;177(1–2): 207–216.
51. Keefe RS. *Cognitive deficits in patients with schizophrenia: Effects and treatment*. J. Clin. Psychiatry 2007; 68(Suppl14): 8–13.
52. Acheson DT, Twamley EW, Young JW. *Reward learning as a potential target for pharmacological augmentation of cognitive remediation for schizophrenia: A roadmap for preclinical development*. Front. Neurosci. 2013; 7: 103.Doi:10.3389/fnins.2013.00103.

53. Shelton RC, Karson CN, Doran AR, Pickar D, Bigelow LB, Weinberger DR. *Cerebral structural pathology in schizophrenia: Evidence for a selective prefrontal cortical defect*. Am. J. Psychiatry 1988; 145(2): 154–163.
54. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. *Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 2000; 157(1): 16–25.
55. Shepherd AM, Laurens KR, Matheson SL, Carr VJ, Green MJ. *Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia*. Neurosci. Biobehav. Rev. 2012; 36(4): 1342–1356.
56. Tost H, Ende G, Ruf M, Henn FA, Meyer-Lindenberg A. *Functional imaging research in schizophrenia*. Int. Rev. Neurobiol. 2005; 67: 95–118.
57. Jardri R, Pouchet A, Pins D, Thomas P. *Cortical Activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A coordinate based meta-analysis*. Am. J. Psychiatry 2011; 168(1): 73–81.
58. Adler LE, Pachtman E, Franks RD, Pecevich M, Waldo MC, Freedman R. *Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia*. Biol. Psychiatry 1982; 17(6): 639–654.
59. Umbricht D, Koller R, Schmid L, Skrabo A, Grübel C, Huber T i wsp. *How specific are deficits in mismatch negativity generation to schizophrenia?* Biol. Psychiatry 2003; 53(12): 1120–1131.
60. Kwon JS, O'Donnell BF, Wallenstein GV, Greene RW, Hirayasu Y, Nestor PG i wsp. *Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry 1999; 56(11): 1001–1005.
61. Flatow J, Buckley P, Miller BJ. *Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia*. Biol. Psychiatry 2013; 74(6): 400–409.
62. Yeragani VK. *The incidence of abnormal dexamethasone suppression in schizophrenia: A review and a meta-analytic comparison with the incidence in normal controls*. Can. J. Psychiatry 1990; 35(2): 128–132.
63. Phillips LJ, McGorry PD, Garner B, Thompson KN, Pantelis C, Wood SJ i wsp. *Stress, the hippocampus and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Implications for the development of psychotic disorders*. Aust. NZJ Psychiatry 2006; 40(9): 725–741.
64. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. *Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: Clinical status and antipsychotic effects*. Biol. Psychiatry 2001; 70(7): 663–671.
65. Piper M, Beneyto M, Burne TH, Eyles DW, Lewis DA, McGrath JJ. *The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia convergent clues from epidemiology and neuropathology*. Psychiatr. Clin. North. Am. 2012; 35(3): 571–584.
66. Brugger S, Davis JM, Leucht S, Stone JM. *Proton magnetic resonance spectroscopy and illness stage in schizophrenia – A systematic review and meta-analysis*. Biol. Psychiatry 2011; 69(5): 495–503.
67. Smesny S, Rosburg T, Nenadic I, Fenk KP, Kunstmann S, Rzanny R i wsp. *Metabolic mapping using 2D31P-MR spectroscopy reveals frontal and thalamic metabolic abnormalities in schizophrenia*. Neuroimage 2007; 35(2): 729–737.
68. Howers OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A i wsp. *The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment*. Arch. Gen. Psychiatry 2012; 69(8): 776–786.
69. Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. *The plastic human brain cortex*. Ann. Rev. Neurosci. 2005; 28: 377–401.

70. Nelson SB, Turrigiano GG. *Strength through diversity*. Neuron. 2008; 60(3): 477–482.
71. Thatcher RW. *Coherence, phase differences, phase shift and phase lock in EEG/ERP analyses*. Dev. Neuropsychol. 2012; 37(6): 476–496.
72. Adamczyk P, Wyczesany M, Domagalik A, Daren A, Cepuch K, Błądziński P i wsp. *Neural circuit of verbal humor comprehension in schizophrenia – An fMRI study*. Neuroimage Clin. 2017; 15: 525–540.

Adres: Renata Markiewicz
Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
20-124 Lublin, ul. Szkolna 18
e-mail: renatamarkiewicz@umlub.pl

Otrzymano: 11.10.2018
Zrecenzowano: 28.01.2019
Otrzymano po poprawie: 16.02.2019
Przyjęto do druku: 13.04.2019