



## Treningi kognitywne jako nowa forma terapii w schizofrenii

### *Cognitive training as a new form of treatment in schizophrenia*

MAREK KRZYSTANEK<sup>1</sup>, PAWEŁ KRZYWDA<sup>1</sup>, ADAM KLASIK<sup>2</sup>, IRENA KRUPKA-MATUSZCZYK<sup>1</sup>

1. Katedra i Klinika Psychiatrii i Psychoterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

2. Katedra Neuropsychologii Instytutu Psychologii Uniwersytetu Opolskiego w Opolu

#### STRESZCZENIE

**Cel.** Treningi kognitywne stanowią nową formę terapii zaburzeń poznawczych u osób cierpiących na schizofrenię oraz inne schorzenia neurologiczne. Wpływ farmakoterapii na funkcjonowanie poznawcze pacjentów cierpiących na schorzenia przebiegające z upośledzeniem tych funkcji jest niewystarczający. Z tego powodu rozpoczęto poszukiwanie alternatywnych metod umożliwiających uzyskanie poprawy w tym zakresie.

**Poglądy.** Artykuł zawiera przegląd obecnie dostępnych, wiarygodnych doniesień dotyczących treningu kognitywnego oraz wskazuje ewentualne korzyści, które można uzyskać dzięki ich zastosowaniu.

**Wnioski.** Autorzy wnioskują, iż przedstawione treningi neurokognitywne mogą być skutecznym uzupełnieniem farmakoterapii schorzeń przebiegających z upośledzeniem funkcji poznawczych m.in. schizofrenii, łagodnych zaburzeń poznawczych oraz stwardnienia rozsianego. Konieczne są dalsze badania oraz ustalenie wytycznych dotyczących częstości przeprowadzania, objętości oraz konstrukcji testów, które będą wschodzić w skład prowadzonych treningów kognitywnych.

#### SUMMARY

**Objectives.** Cognitive training is a new form of therapy of cognitive impairment in schizophrenia and other neurological diseases. The influence of pharmacotherapy on cognitive functioning of patients who suffer from schizophrenia is not satisfactory. This is the main reason why researchers have begun to look for alternative methods which can bring improvement in that field.

**Review.** This article combines a review of current reliable reports on cognitive training and points to its possible benefits.

**Conclusions.** Authors suggests, that neurocognitive training may be an effective addition to pharmacotherapy of illnesses which cause cognitive impairment e.g. schizophrenia, mild cognitive impairment and multiple sclerosis. Further research is needed to evaluate the guidelines regarding the frequency, length and construction of tests which should be included in cognitive training.

---

**Słowa kluczowe:** trening kognitywny / neuroplastyczność / schizofrenia

**Key words:** cognitive training / neuroplasticity / schizophrenia

---

Schizofrenia jest chorobą, którą znamy od ponad 100 lat. Potrafimy ją leczyć od czasu zastosowania pierwszego neuroleptyku, czyli chlorpromazyny w 1952 roku. Początkowo skuteczność leczenia oceniano na podstawie stopnia redukcji objawów pozytywnych czyli głównie urojeń oraz halucynacji. W kolejnych latach zwrócono uwagę na wpływ leków na objawy negatywne rozwijające się wraz z postępem choroby oraz możliwości poprawy w tym zakresie. Dopiero na początku XXI wieku dowiedziono, że największy problem dla pacjentów stanowi upośledzenie funkcji poznawczych [1], co bezpośrednio uniemożliwia im normalne funkcjonowanie w społeczeństwie.

W sytuacji, gdy dojdzie do ich obniżenia w wyniku rozwijającego się procesu schizofrenicznego lub innego schorzenia neurologicznego, pacjent doznaje społecznego wykluczenia.

Współcześnie używane neuroleptyki mają niewielki wpływ na poprawę funkcji poznawczych w schizofrenii [2]. Z tego powodu leczenie jej neuroleptykami klasycznymi i atypowymi jest związane z niezadowalającym rokowaniem, co do jakości życia pacjentów. Przewlekłe utrzymywanie się dysfunkcji poznawczych w schizofrenii stanowi najgorszy czynnik prognostyczny zdolności pacjenta do życia w społeczeństwie [2]. Z kolei poprawa deficytów poznaw-

czych wiąże się z lepszym funkcjonowaniem społecznym [3]. Dla leczenia schizofrenii krytycznym zagadnieniem jest znalezienie metod leczenia, które poprawiają funkcjonowanie poznawcze, zmniejszając pogorszenie funkcjonowania codziennego spowodowane przez chorobę. Do pełnego wyleczenia schizofrenii konieczne jest znalezienie skutecznych metod leczenia zaburzeń funkcji poznawczych. Takim wyborem leczenia biologicznego mogą stać się komputerowe treningi kognitywne.

Komputerowe treningi kognitywne stanowią zbiór ćwiczeń wykonywanych regularnie przez pacjenta kilka razy w tygodniu przy wykorzystaniu specjalnie zaprojektowanego programu komputerowego. Są one coraz szerzej stosowane w leczeniu schizofrenii, jednak wiedza na temat mechanizmu działania, ich wpływu na neuroanatomie i neurofizjologię jest nadal niezadowolająca i wymaga dalszych badań.

Doświadczenie ostatnich 20 lat wskazuje, że treningi kognitywne w schizofrenii mogą powodować zmiany adaptacyjne w mózgu i poprawę funkcjonowania poznawczego w schizofrenii [4]. Z drugiej jednak strony szereg badań podważa ten pogląd, podkreślając że deficyty poznawcze są w schizofrenii objawem bardzo stabilnym i w dodatku niezależnym od czasu trwania i przebiegu choroby, przez co wpływ rehabilitacji poznawczej może być znacznie zawężony [5]. Konieczne jest wykonanie większej liczby badań, które potwierdzą skuteczność tej metody leczenia biologicznego w schizofrenii, bądź wykażą jej ograniczony wpływ na neuroplastyczność poznawczą. Jak dotąd przeprowadzono zaledwie kilka badań dotyczących wpływu komputerowych treningów kognitywnych na dysfunkcje poznawcze w schizofrenii. Ich rezultaty są jednak bardzo zachęcające.

## ZAŁOŻENIA TEORETYCZNE

Neuroplastyczność mózgu człowieka to mechanizm, który nie zawęża się tylko do procesów poznawczych. Zakładając, że neuroplastyczność jest to gotowość do reagowania trwałymi zmianami funkcjonalnymi i strukturalnymi na wymagania otoczenia lub na uszkodzenie układu nerwowego pod wpływem tzw. środowiska wzbogaconego, możemy wyróżnić kilka jej typów: neuroplastyczność rozwojową, kompensacyjną, czuciowo-ruchową i wreszcie poznawczą. Procesy te można zatem odnieść zarówno do ludzi zdrowych, jak i chorych. W tej pracy szczególnie akcent położono na jedną z teorii. Konstrukcja treningu kognitywnego oparta jest na neurofizjologicznej

teorii neuroplastyczności mózgu. Neuroplastyczność to zdolność neuronów do przeorganizowywania ich struktury, funkcji i połączeń w odpowiedzi na bodźce zewnętrzne – bądź wewnętrzne pochodne. Jest to zjawisko neurofizjologiczne, którego mechanizm jest związany z długotrwałym wzmocnieniem synaptycznym (LTP). Długotrwałe wzmocnienie synaptyczne jest z kolei uwarunkowane metaplastycznością receptorów NMDA, których dysfunkcjonalność (i w efekcie – niedoczynność) w świetle współczesnej wiedzy jest kluczowym elementem patogenezy schizofrenii [6, 7]. Zjawisko neuroplastyczności jest podstawą wszelkiego uczenia się zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. Dzięki neuroplastyczności powstają engramy pamięciowe i tworzą się nowe obwody neuronalne zdolne do efektywnego przetwarzania informacji. Bezzola i wsp. udowodnili, że długotrwały wysiłek poprzez wykonywanie i rozwiązywanie zadań prowadzi na drodze stymulacji neuroplastyczności do zmian makroskopowych w mózgu. Przykładowo, 40-godzinny trening golfa u nowicjuszy prowadzi do pogrubienia szarej kory na styku zakrętów skroniowego i potylicznego [8]. Podobne rezultaty (zmiany morfologii szarej kory, zwiększenie jej aktywności oraz poprawę funkcji poznawczych) uzyskuje się zarówno u zdrowych młodych ludzi, poddawanych treningom kognitywnym, zmierzającym do poprawy szybkości przetwarzania informacji [9], jak również u starszych dorosłych (41 osób w średnim wieku 61 lat) [10]. Engvig dowiódł, że trening kognitywny zwiększa pojemność pamięci operacyjnej u zdrowych ochotników w średnim wieku i osób starszych – prowadzony przez 8 tygodni powoduje polepszenie mechanizmów zapamiętywania, jak również zwiększenie grubości szarej kory w korze przedczołowej [11]. Ograniczeniem wyżej wymienionych badań (m.in. badania Engviga) był brak długoterminowej obserwacji uzyskanych efektów.

Zmiany adaptacyjne w mechanizmie neuroplastyczności powodują zwiększenie aktywności w korze płatów czołowych, skroniowych oraz w jądrach podkorowych [12]. Trening kognitywny może być stosowany zarówno u zdrowych ludzi ze zmniejszoną pojemnością pamięci operacyjnej jak również w schorzeniach OUN przebiegających z zaburzeniami funkcji poznawczych [12].

Ważnym zagadnieniem jest pytanie o trwałość efektów treningów kognitywnych. Na pytanie to nie udało się jak dotychczas znaleźć odpowiedzi. Z badania Tauberta i wsp. [13] wynika, iż zmiany funkcjonalne w obwodach neuronalnych są widoczne już w okresie po zakończonym treningu, jednak zmiany morfologiczne obserwuje się zwykle po kilku tygodniach.

Wykazano, że uczenie się nowych zadań wprowadza przewlekłe zmiany funkcjonalne w mózgu, które po czasie 3-6 tygodni prowadzą do zmian strukturalnych w różnych obszarach kory mózgu i istocie białej [13]. Rabipour i Raz [14] stwierdzili, że jakkolwiek wyniki kilku prac wskazują na możliwość poprawy funkcjonowania poznawczego w chorobach mózgu, dowody na to są nadal ubogie i aktualnie trudno jest wskazać jak długo takie treningi powinny trwać i jak często powinny się odbywać.

## MECHANIZM DZIAŁANIA

Prawdopodobny mechanizm działania treningów kognitywnych na mózg obejmuje stymulację genów związanych z neuroplastycznością oraz neurogenezą a w konsekwencji produkcję neurotrofin oraz neuropeptydów stymulujących zjawisko LTP. Mechanizm ten jest hipotetyczny i wymaga udowodnienia. Istnieje wiele eksperymentalnych przesłanek badawczych wspierających ten model. W eksperymencie zwierzęcym badano myszy poddawane treningowi poprzez stymulację do ruchu (kółko do ćwiczeń, ang. *running wheel*) [10]. W ich hipokampach oceniano następnie ekspresję 24 tysięcy genów. Okazało się, że w porównaniu z grupą kontrolną u myszy stymulowanych do ruchu następuje znamienne zwiększenie ekspresji genów związanych z neuroplastycznością (kinaza MAP, szlak WNT) i funkcją mitochondriów. Whitlock i wsp. [16] udowodnił, że uczenie się u szczura powoduje zmiany w receptorach NMDA regionu C1 hipokampa (tj. indukcję LTP). Szczury, które poddawano treningowi kognitywnemu wykazują bardziej nasilone LTP w zakręcie zębatym i lepsze rozpoznawanie obiektów [17]. Nie wykazano wpływu na wyniki szczurów w uczeniu się przestrzennym (*spatial learning*) w labiryncie wodnym Morrisa. Zmianom tym towarzyszy zwiększenie ekspresji BDNF w zakręcie zębatym.

Podobne wyniki jak w eksperymencie Stranahana uzyskał Dewachter i wsp. [18]. Jego badania eksperymentalne na myszach wykazały, iż u zwierząt przechodzących treningi kognitywne (test rozpoznawania nowych obiektów i test hamowania unikania) w hipokampie dochodzi do fosforylacji kinazy GSK-3.

Kinaza ta, co dowiedziono na badaniach u ludzi, odgrywa ważną rolę w zaburzeniach poznawczych w chorobie Alzheimera, chorobie dwubiegunowej oraz schizofrenii. Treningi kognitywne powodowały również zmiany metaplastyczności receptorów NMDA, stymulując LTP i hamując długotrwałe hamowanie synaptyczne (LTD). Badania te wskazują,

że treningi kognitywne mogą regulować zaburzony szlak kanoniczny i dysregulację przekazywania wewnątrzkomórkowego związanego z GSK-3.

BDNF jest neurotrofiną odgrywającą krytyczną rolę w organizacji sieci neuronowych i plastyczności synaptycznej. W eksperymencie zwierzęcym badano również długość utrzymywania się efektu treningu kognitywnego u myszy [19]. W tym celu myszy poddawano najpierw 3-tygodniowemu treningowi, następnie tuż po zakończeniu oraz przez kolejne tygodnie badano ich funkcjonowanie poznawcze oraz poziom czynnika BDNF w mózgu. Bezpośrednio po cyklu treningowym wszystkie myszy wykazały poprawę w teście promienistym w labiryncie wodnym w porównaniu z grupą kontrolną. Najlepsze funkcjonowanie pamięci obserwowano natychmiast po zakończeniu treningów. Co ciekawe, po tygodniu od zakończenia treningów zwierzęta wykazywały najszybszy czas reagowania i liczbę popełnianych błędów. Oznaczenia BDNF w hipokampie tuż po zakończeniu fazy treningów wykazały aż o 86% zwiększenie jego ilości w porównaniu ze zwierzętami nietreowanymi. Poziom BDNF utrzymywał się na wyższym poziomie w 1. i 2. tygodniu po treningach a po 3-4 tygodniach wrócił do poziomu kontroli. Poziom BDNF korelował z wynikami uzyskiwanymi w testach poznawczych. Wskazuje to na rolę neurotrofin w wytwarzaniu neuroplastycznych zmian adaptacyjnych związanych z poprawą funkcji poznawczych. Poprawa funkcjonowania poznawczego może utrzymywać się nawet po zakończeniu fazy treningów.

Powiązana z treningami kognitywnymi jest kwestia neurogenezy. Neurogeneza zachodzi w zakręcie zębatym, w którym nowo powstałe neurony są włączane w obwody neuronalne i w ten sposób mogą prowadzić do poprawy pamięci. U szczurów pojemność pamięci przestrzennej jest związana z neurogenezą w hipokampie [20].

## TRENINGI KOGNITYWNE W MEDYCYNIE

Treningi kognitywne poprzez stymulację neuroplastyczności mogą przynieść poprawę zdrowia w licznych chorobach np. schizofrenii, stwardnieniu rozsianym, łagodnych zaburzeniach poznawczych. Wykorzystuje się je w psychiatrii, jak również w neurologii. Doniesienia o skuteczności treningów kognitywnych są jednak wciąż wstępne i problem ten wymaga prowadzenia dalszych badań. Komputerowe treningi kognitywne mogą usprawniać funkcjonowanie poznawcze, pogarszające się w związku z fizjo-

logicznym procesem inwolucji mózgu. Dowiedziano, że poprzez stymulację neuroplastyczności mogą poprawić funkcjonowanie poznawcze osób w starszym wieku [21]. Są również wykorzystywane jako jeden z elementów kompleksowej neurorehabilitacji chorych po incydentach udarowych [22].

Poniżej przedstawiono przegląd dostępnej wiedzy dotyczącej treningów kognitywnych w niektórych schorzeniach neurologicznych oraz psychicznych przebiegających z upośledzeniem funkcji poznawczych.

### **Łagodne zaburzenia poznawcze**

W pilotażowym badaniu Rosena pacjenci (n=6) z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (MCI) przechodzili 2-miesięczny trening poznawczy [23]. Przed rozpoczęciem i po zakończeniu wykonywano u nich badanie obrazowe mózgu przy użyciu fMRI. Wykazano, iż dwumiesięczny trening u 5 z nich poprawił pamięć wzrokową, co korelowało ze znamiennej aktywacją lewego hipokampa w porównaniu z grupą kontrolną. Trening kognitywny w MCI może spowodować nasilenie neuroplastyczności w hipokampie i poprawić funkcjonowanie kognitywne pacjentów.

W kolejnej publikacji badano możliwości wpływu treningu pamięci u starszych dorosłych z rozpoznany MCI. Używając fMRI wykazano u nich wzrost aktywności kory mózgu w obszarach czołowym, potylicznym i skroniowym w porównaniu z grupą kontrolną [24]. Nie ma badań długoterminowych efektów treningów kognitywnych w MCI [25].

BDNF jest neurotrofiną odgrywającą krytyczną rolę dla organizacji sieci neuronowych i plastyczności synaptycznej. Wykazano, iż jego poziom w płynie mózgowo-rdzeniowym koreluje z funkcjonowaniem poznawczym osób w starszym wieku bez stwierdzonej patologii neurologicznej, z MCI i z chorobą Alzheimera. Wskazuje to na rolę BDNF w patomechanizmie zaburzeń pamięci [26].

Nie ma wystarczających przesłanek świadczących o skuteczności treningów kognitywnych w chorobie Alzheimera [27], jakkolwiek trening kognitywny może być skuteczny jako element wspomagający, szczególnie we wczesnych stadiach choroby [28].

### **Stwardnienie rozsiane**

Zaburzenia poznawcze są powszechne w grupie osób ze stwardnieniem rozsianym. Nie istnieją jednak specyficzne zalecenia terapeutyczne dotyczące ich skutecznego leczenia. W stwardnieniu rozsianym na wczesnym etapie choroby dochodzi do neurodegeneracji i atrofii mózgu.

Komputerowe treningi kognitywne próbowano stosować u osób cierpiących na stwardnienie rozsiane [29, 30]. Grupa 59 osób 3 razy w tygodniu przez 3 miesiące wykonywała treningi kognitywne w domu. 22 osoby wykonywały treningi zgodnie z zaleceniami i zakończyło badanie. Wykazano u nich globalną poprawę pamięci, poprawę pamięci wzrokowej i słuchowej. Analiza statystyczna wykazała zwiększenie szybkości nazywania, przywoływania informacji, koncentracji uwagi oraz czujności wzrokowo-motorycznej. Wskazuje to na możliwość skutecznego leczenia zaburzeń poznawczych u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. W kolejnym badaniu Naismith i wsp. zbadano 42 osoby ze stwardnieniem rozsianym, które co najmniej od miesiąca nie pobierały metyloprednizolonu [31]. Trening kognitywny trwał u każdej z osób przez 6 tygodni. Trening nie miał wpływu na stan neurologiczny pacjentów. Pacjenci, którzy mieli treningi kognitywne uzyskali poprawę uczenia się werbalnego i pamięci operacyjnej. Oznacza to, że pod wpływem intensywnego treningu poznawczego funkcjonowanie poznawcze w stwardnieniu rozsianym może ulec poprawie.

### **Zaburzenia psychiczne**

Na polu psychiatrii treningi kognitywne wykorzystuje się głównie w leczeniu dysfunkcji poznawczych w schizofrenii. Oprócz tego donoszono o ich skuteczności w korekcji dysfunkcji poznawczych w zaburzeniach depresyjnych i w ADHD [32].

### **Schizofrenia**

Oslabienie funkcjonowania poznawczego występuje u około 65% pacjentów cierpiących na schizofrenię [33]. Deficyty poznawcze w schizofrenii obejmują szybkość przetwarzania informacji, zaburzenia uwagi m.in. jej selektywności, mechanizmy pamięci, uczenie się słowne i wzrokowe, rozwiązywanie problemów oraz rozumienie słów [34]. Przeciętny iloraz inteligencji (IQ) w grupie osób chorujących na schizofrenię jest zwykle o jedno odchylenie standardowe (lub średnio 15 punktów) niższy niż średnia populacyjna u osób zdrowych [35]. Wyleczenie objawów wytwórczych schizofrenii jest ważnym celem terapii, jednak wpływa ono jedynie na 5% oceny jakości życia osób chorych. Większość badań wskazuje, że utrzymujące się upośledzenie funkcjonowania w schizofrenii jest związane bardziej z dysfunkcjami poznawczymi i objawami negatywnymi, niż z obecnością objawów wytwórczych [35].

Deficyty poznawcze w schizofrenii rozwijają się 3-4 lata przed okresem ostrej psychozy, najczęściej

w okresie późnej adolescencji [35]. W tym etapie rozwoju OUN u człowieka zachodzi nasilone usuwanie nadmiernych połączeń synaptycznych (*pruning*) w korze przedczołowej. Na tym etapie dojrzewania mózgu kończy się również mielinizacja aksonów wychodzących z kory przedczołowej. Późna adolescencja jest okresem rozwoju układu nerwowego, w którym jest on szczególnie podatny na uszkodzenie. Opisane procesy wpływają na równowagę układów pobudzających i hamujących w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) oraz adaptację człowieka do środowiska.

U większości pacjentów chorych na schizofrenię obserwuje się słabszy przepływ krwi i zmniejszony metabolizm mózgu w korze przedczołowej [36]. Wiąże się to z gorszymi wynikami testów neuropsychologicznych w badaniach funkcji poznawczych w schizofrenii. W tym ujęciu zaburzenia neurokognitywne mogą być traktowane jako pierwotny objaw schizofrenii [36]. Za korę przedczołową rozumie się przednią korę zakrętu obręczy oraz przysiódkową i grzbietowo-boczną korę przedczołową [37]. W badaniach Kim i wsp. niedomoga czołowa występuje zarówno na początku choroby, jak i po 10 latach jej trwania [38].

U większości chorych deficyty funkcji poznawczych zaczynają się przed pierwszym epizodem choroby czyli w okresie prodromalnym i nie występują we wcześniejszych okresach życia [39]. Osoby z objawami prodromalnymi schizofrenii wykazują deficyty o nasileniu mieszczącym się w przedziale pomiędzy normą a osobami po przejściu pierwszego epizodu psychotycznego [40]. Wyniki długoterminowych obserwacji świadczą, że zaburzenia kognitywne w schizofrenii nie pogarszają się w czasie reszty życia pacjenta [41]. W tym ujęciu zaburzenia neurokognitywne mogą być traktowane jako pierwotny objaw schizofrenii [42].

W 2008 roku zespół Ohrmanna wykazał w grupie 37 pacjentów chorujących na schizofrenię, że zmniejszenie neuroplastyczności w ich korze przedczołowej (mierzonej poziomem N-acetyloasparaginianu – markera integralności neuronalnej) koreluje z funkcjami wykonawczymi pacjentów mierzonymi przy pomocy testu sortowania kart Wisconsin [43]. Poprawa procesów poznawczych chorych koreluje z ich wykładnikami neuroplastyczności.

W innym badaniu oceniano 55 pacjentów chorujących na schizofrenię, których losowo włączano do grupy treningów kognitywnych lub do grupy kontrolnej, w której pacjenci grali w gry komputerowe [44]. Łączny czas treningów lub gier wynosił 50 godzin. Osoby w grupie badanej uzyskały zna-

cząco lepszy poziom funkcjonowania poznawczego ocenianego testami z zestawu MATRICS.

W kolejnym projekcie badawczym tego samego zespołu przebadano 56 pacjentów ze schizofrenią w porównaniu z grupą 16 zdrowych osób [45]. Wszyscy pacjenci przechodzili 50-godzinny (10 tygodni) trening kognitywny lub grali w gry komputerowe w grupie kontrolnej. Poziom BDNF w surowicy krwi był oznaczany przed rozpoczęciem i po zakończeniu badania. Pacjenci cierpiący na schizofrenię przed rozpoczęciem badania mieli obniżony poziom BDNF w porównaniu z grupą osób zdrowych. Pacjenci, którzy przechodzili trening kognitywny wykazali w porównaniu z grupą kontrolną zarówno poprawę funkcjonowania poznawczego, jak również istotny wzrost poziomu BDNF w surowicy krwi. Wzrost BDNF obserwowano po 2 tygodniach treningu i jego normalizację po 20 tygodniach. Nie obserwowano zmian w poziomie BDNF w grupie kontrolnej. Zmiana poziomu BDNF w surowicy krwi korelowała z polepszeniem funkcjonowania poznawczego pacjentów. Wskazuje to, iż poziom BDNF w surowicy krwi może być obwodowym markerem intensywności treningów kognitywnych oraz może być wykorzystywany dla oceny skuteczności metod zwiększających poziom funkcjonowania kognitywnego w schizofrenii.

Badano również grupę 21 osób, cierpiących na schizofrenię lub zaburzenia schizoafektywne [46]. W treningu tym pacjenci, podczas prezentacji angielskich słów lub obrazów zwierząt, byli proszeni o naciśnięcie jednego z dwóch przycisków określających bodziec jako prawidłowy lub nieprawidłowy – 6-8-tygodniowy trening kognitywny spowodował aktywację obszarów neuronalnych, mierzonych przy użyciu fMRI, związanych z funkcjami uwagi i pamięci operacyjnej (grzbietowoboczna kora przedczołowa i przednia część zakrętu obręczy). Wzrost aktywności tych struktur korelował z poprawą funkcjonowania poznawczego. Było to pierwsze badanie pokazujące, że treningi kognitywne mogą spowodować wzrost aktywności kory przedczołowej i poprawę uwagi i pamięci operacyjnej u osób ze schizofrenią.

W innej pracy oceniano również trwałość efektów treningu kognitywnego po jego zakończeniu. 22 chorych na schizofrenię oraz 10 osób zdrowych przeszło 50 lub 100 godzin komputerowego treningu kognitywnego lub gier komputerowych (grupa kontrolna) [47]. Treningi kognitywne były nakierowane na różne funkcje poznawcze (przetwarzanie werbalne, wizualne i przetwarzanie informacji). Oceniano zmiany w ich poziomie funkcjonowania po 6 miesiącach

od zakończenia treningów/gier. W grupie 50 i 100 godzin treningu po 6 miesiącach od ich zakończenia wykazano trwałą poprawę pamięci i uczenia się słownego. Jedynie grupa, która przeszła 100 godzin treningów wykazywała poprawę w szybkości przetwarzania informacji. Poprawa funkcjonowania poznawczego po 6 miesiącach korelowała z poprawą funkcjonalną. Autorzy wskazują, że dawka treningu może przekładać się na efekt treningów i jego trwałość w czasie po ich zakończeniu [47].

Kwestia wymiernego oszacowania wpływu treningów poznawczych na neuroplastyczność poznawczą w schizofrenii nadal pozostaje otwarta. Jednoznaczność dowodów na skuteczność treningu kognitywnego zaburza szeroka gama zmiennych niekontrolowanych. Po pierwsze, nie wszyscy pacjenci z rozpoznaniem schizofrenii charakteryzują się głębokim defektem poznawczym. Po drugie, wpływ prokognitywny współcześnie stosowanych leków neuroleptycznych zaburza efekt końcowy treningu. Po trzecie, psychoterapia poznawcza również może mieć istotny wpływ na końcowe funkcjonowanie pacjenta w sferze jego struktur poznawczych. Pomimo tych wszystkich wątpliwości ważnym jest jednak fakt podjęcia takiej formy leczenia, ponieważ jego wpływ na ostateczny efekt terapeutyczny został potwierdzony w wielu badaniach i zyskuje akceptację zarówno w psychiatrii, jak i w psychologii klinicznej.

## PODSUMOWANIE

1. Treningi poznawcze mogą być metodą leczenia biologicznego działającą poprzez indukcję genów dla neurotrofin i neuropeptydów oraz stymulację neuroplastyczności. Mechanizm ten wymaga udowodnienia w modelu ludzkim i zwierzęcym.
2. Treningi poznawcze mogą być sposobem leczenia zaburzeń poznawczych w schizofrenii. Konieczne jest zbadanie wpływu treningów kognitywnych na poprawę funkcjonowania poznawczego oraz poziom neurotrofin i neuropeptydów u pacjentów chorujących na schizofrenię.
3. Nieznany jest optymalny sposób prowadzenia skutecznych treningów kognitywnych w schizofrenii. Potrzeba zbadania skutecznej dawki (liczby treningów w tygodniu) dającej zadowalający i trwały efekt.
4. Nieznany jest wpływ treningów kognitywnych na uwalnianie neurotrofin i neuropeptydów w różnych częściach mózgu. Ustalenie tego wymaga przeprowadzenia badań wpływu treningu

kognitywnego u zwierząt na ekspresję genów dla neurotrofin i neuropeptydów oraz ich produktów białkowych w różnych obszarach mózgu szczura.

## PIŚMIENNICTWO

1. Mohamed S, Rosenheck R, Swartz M, Stroup S, Lieberman JA, Keefe RS. Relationship of cognition and psychopathology to functional impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2008; 165: 978-987.
2. Paz RD, Tardito S, Atzori M, Tseng KY. Glutamatergic dysfunction in schizophrenia: from basic neuroscience to clinical psychopharmacology. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008; 18: 773-786.
3. Green MF. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67: e12.
4. Adcock RA, Dale C, Fisher M, Aldebot S, Genevsky A, Simpson GV, Nagarajan S, Vinogradov S. When top-down meets bottom-up: auditory training enhances verbal memory in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009; 35: 1132-1141.
5. Weinberger DR, Gallhofer B. Cognitive function in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997; 12 (suplement 4): 29-36.
6. Carlsson A. The neurochemical circuitry of schizophrenia. *Pharmacopsychiatri*. 2006; 39 (suplement 1): S10-14.
7. Carlsson M, Carlsson A. Schizophrenia: a subcortical neurotransmitter imbalance syndrome? *Schizophr Bull*. 1990; 16: 425-432.
8. Bezzola L, Mérillat S, Gaser C, Jäncke L. Training-induced neural plasticity in golf novices. *J Neurosci*. 2011; 31: 12444-12448.
9. Takeuchi H, Taki Y, Hashizume H, Sassa Y, Nagase T, Nouchi R, Kawashima R. Effects of training of processing speed on neural systems. *J Neurosci*. 2011; 31: 12139-12148.
10. Engvig A, Fjell AM, Westlye LT, Moberget T, Sundseth Ø, Larsen VA, Walhovd KB. Effects of memory training on cortical thickness in the elderly. *Neuroimage*. 2010; 52: 1667-1676.
11. Engvig A, Fjell AM, Westlye LT, Moberget T, Sundseth O, Larsen VA, Walhovd KB. Memory training impacts short-term changes in aging white matter: A Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Study. *Hum Brain Mapp*. 2012; 33: 2390-2406.
12. Klingberg T. Training and plasticity of working memory. *Trends Cogn Sci*. 2010; 14: 317-324.
13. Taubert M, Lohmann G, Margulies DS, Villringer A, Ragert P. Long-term effects of motor training on resting-state networks and underlying brain structure. *Neuroimage*. 2011; 57: 1492-1498.
14. Rabipour S, Raz A. Training the brain: Fact and fad in cognitive and behavioral remediation. *Brain Cogn*. 2012; 79: 159-179.
15. Stranahan AM, Lee K, Becker KG, Zhang Y, Maudsley S, Martin B, Cutler RG, Mattson MP. Hippocampal gene expression patterns underlying the enhancement of memory by running in aged mice. *Neurobiol Aging*. 2010; 31: 1937-1949.
16. Whitlock JR, Heynen AJ, Shuler MG, Bear MF. Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science*. 2006; 313: 1093-1097.
17. O'Callaghan RM, Ohle R, Kelly AM. The effects of forced exercise on hippocampal plasticity in the rat: A comparison of LTP, spatial- and non-spatial learning. *Behav Brain Res*. 2007; 17: 362-366.
18. Dewachter I, Ris L, Jaworski T, Seymour CM, Kremer A, Borghgraef P, De Vijver H, Godaux E, Van Leuven F. GSK3beta, a centre-staged kinase in neuropsychiatric disorders, modulates long term memory by inhibitory phosphorylation at serine-9. *Neurobiol Dis*. 2009; 35: 193-200.

19. Berchtold NC, Castello N, Cotman CW. Exercise and time-dependent benefits to learning and memory. *Neuroscience*. 2010; 167: 588-597.
20. Drapeau E, Mayo W, Arousseau C, Le Moal M, Piazza PV, Abrous DN. Spatial memory performances of aged rats in the water maze predict levels of hippocampal neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 14385-14390.
21. Gajewski PD, Falkenstein M. Training-induced improvement of response selection and error detection in aging assessed by task switching: effects of cognitive, physical, and relaxation training. *Front Hum Neurosci*. 2012; 6: 130.
22. Johansson BB. Current trends in stroke rehabilitation. A review with focus on brain plasticity. *Acta Neurol Scand*. 2011; 123: 147-159.
23. Rosen AC, Sugiura L, Kramer JH, Whitfield-Gabrieli S, Gabrieli JD. Cognitive training changes hippocampal function in mild cognitive impairment: a pilot study. *J Alzheimers Dis*. 2011; 26 (suplement 3): 349-357.
24. Belleville S, Clément F, Mellah S, Gilbert B, Fontaine F, Gauthier S. Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease. *Brain*. 2011; 134: 1623-1634.
25. Zehnder F, Martin M, Altgassen M, Clare L. Memory training effects in old age as markers of plasticity: a meta-analysis. *Restor Neurol Neurosci*. 2009; 27: 507-520.
26. Li G, Peskind ER, Millard SP, Chi P, Sokal I, Yu CE, Bekris LM, Raskind MA, Galasko DR, Montine TJ. Cerebrospinal fluid concentration of brain-derived neurotrophic factor and cognitive function in non-demented subjects. *PLoS One*. 2009; 4: e5424.
27. Mowszowski L, Batchelor J, Naismith SL. Early intervention for cognitive decline: can cognitive training be used as a selective prevention technique? *Int Psychogeriatr*. 2010; 22: 537-548.
28. Yu F, Rose KM, Burgener SC, Cunningham C, Buettner LL, Beattie E, Bossen AL, Buckwalter KC, Fick DM, Fitzsimmons S, Kolanowski A, Janet K, Specht P, Richeson NE, Testad I, McKenzie SE. Cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and dementia. *J Gerontol Nurs*. 2009; 35: 23-29.
29. Shatil E, Metzger A, Horvitz O, Miller A. Home-based personalized cognitive training in MS patients: a study of adherence and cognitive performance. *NeuroRehabilitation*. 2010; 26: 143-153.
30. Hildebrandt H, Lanz M, Hahn HK, Hoffmann E, Schwarze B, Schwendemann G, Kraus JA. Cognitive training in MS: effects and relation to brain atrophy. *Restor Neurol Neurosci*. 2007; 25: 33-43.
31. Naismith SL, Redoblado-Hodge MA, Lewis SJ, Scott EM, Hickie IB. Cognitive training in affective disorders improves memory: a preliminary study using the NEAR approach. *J Affect Disord*. 2010; 121: 258-262.
32. Hoekzema E, Carmona S, Ramos-Quiroga JA, Barba E, Bielsa A, Tremols V, Rovira M, Soliva JC, Casas M, Bulbena A, Tobeña A, Vilarroya O. Training-induced neuroanatomical plasticity in ADHD: a tensor-based morphometric study. *Hum Brain Mapp*. 2011; 32: 1741-1749.
33. Rund BR, Sundet K, Asbjørnsen A, Egeland J, Landrø NI, Lund A, Roness A, Stordal KI, Hugdahl K. Neuropsychological test profiles in schizophrenia and non-psychotic depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2006; 113: 350-359.
34. Pratt JA, Winchester C, Egerton A, Cochran SM, Morris BJ. Modelling prefrontal cortex deficits in schizophrenia: implications for treatment. *Br J Pharmacol*. 2008; 153 (suplement 1): S465-470.
35. Kantrowitz JT, Javitt DC. Thinking glutamatergically: changing concepts of schizophrenia based upon changing neurochemical models. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2010; 4: 189-200.
36. Carter CS, Perlstein W, Ganguli R, Brar J, Mintun M, Cohen JD. Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1998; 155: 1285-1287.
37. Marek GJ, Behl B, Bespalov AY, Gross G, Lee Y, Schoemaker H. Glutamatergic (N-methyl-D-aspartate receptor) hypofrontality in schizophrenia: too little juice or a miswired brain? *Mol Pharmacol*. 2010; 77: 317-326.
38. Kim JJ, Mohamed S, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD. Regional neural dysfunctions in chronic schizophrenia studied with positron emission tomography. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 542-548.
39. Fuller R, Nopoulos P, Arndt S, O'Leary D, Ho BC, Andreasen NC. Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 1183-1189.
40. Lencz T, Smith CW, McLaughlin D, Auther A, Nakayama E, Hovey L, Cornblatt BA. Generalized and specific neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2006; 59: 863-871.
41. Rund BR. Is there a degenerative process going on in the brain of people with Schizophrenia? *Front Hum Neurosci*. 2009; 3: 36.
42. Javitt DC. Glutamatergic theories of schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2010; 47: 4-16.
43. Ohrmann P, Kugel H, Bauer J, Siegmund A, Kölkebeck K, Suslow T, Wiedl KH, Rothermundt M, Arolt V, Pedersen A. Learning potential on the WCST in schizophrenia is related to the neuronal integrity of the anterior cingulate cortex as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Schizophr Res*. 2008; 106: 156-163.
44. Vinogradov S, Fisher M, Holland C, Shelly W, Wolkowitz O, Mellon SH. Is serum brain-derived neurotrophic factor a biomarker for cognitive enhancement in schizophrenia? *Biol Psychiatry*. 2009; 66: 549-553.
45. Vinogradov S, Fisher M, Warm H, Holland C, Kirshner MA, Pollock BG. The cognitive cost of anticholinergic burden: decreased response to cognitive training in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2009; 166: 1055-1062.
46. Haut KM, Lim KO, MacDonald A 3rd. Prefrontal cortical changes following cognitive training in patients with chronic schizophrenia: effects of practice, generalization, and specificity. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35: 1850-1859.
47. Fisher M, Holland C, Merzenich MM, Vinogradov S. Using neuroplasticity-based auditory training to improve verbal memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2009; 166: 805-811.

*Nadeslano/Submitted: 24.01.2013. Zrecenzowano/Reviewed: 27.05.2013. Przyjęto/Accepted: 1.08.2013.*

*Adres/Address: lek. Paweł Krzywdą, Oddział Psychiatrii i Psychoterapii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 7 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice, e-mail: krzywdą4@gmail.com*