

Piotr A. Woźniak^{1–3}, Aleksandra Dymecka-Kuhn¹, Beata Hintze⁴, Małgorzata Olędzka-Oreziak^{5, 6}, Anna Kocwa-Karnaś⁷, Aleksandra Ślusarz^{8, 9}

¹I Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

²Kliniczny Oddział Psychiatryczny, Szpital Bielański im. J. Popiełuszki w Warszawie

³Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

⁴Zakład Psychologii Klinicznej Człowieka Dorosłego, Akademia Pedagogiki Specjalnej im. M. Grzegorzewskiej w Warszawie

⁵Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Klinika Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁶Klinika Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

⁷Klinika Neurologii II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁸III Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

⁹Zespół Psychiatrycznych Poradni Specjalistycznych (PZP), Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Czy hiponatremia wpływa na pamięć wzrokową i funkcje wykonawcze u chorych z psychozą schizofreniczną? Przegląd piśmiennictwa oraz wybrane wyniki badań własnych

Does hyponatraemia influence visual memory and executive functions in schizophrenia psychosis? Review and selective preliminary report

Abstract

Introduction: Increased thirst and electrolyte disturbances feature up to 20% inpatients with schizophrenia with bad course of disease and cognitive deficits, with worsening in compliance and restricted fluid ingestion. Executive dysfunctions co-occur with hyponatraemia, making complex plan of activity difficult and increasing the risk of falls in elderly. Inter-connections between executive deficits and memory systems are highly suspected.

Aim of the study was to prolonge impact of hyponatraemia during admission on visual memory tests' results during one-week-before-discharge period, after serum sodium normalization.

Material and methods: Emergency psychiatric wards' inpatients with ICD-10 F2x schizophrenic psychosis without serious somatic co-morbidity, without lithium and diuretics. Experimental group n = 11 with mild euvolemic hyponatraemia during 0–5 days after admission (serum sodium < 135 mmol/l, median 133.6 mmol/l, 15% of all F2x-hyponatraemia group); control group n = 22 with normonatraemia (135–145 mmol/l); age 47 vs 39y (p = 0.05), female 64%, duration of illness 17 vs 11y (p = 0.032), number of hospitalizations 29 vs 11 (p = 0.1), polydipsia 64 vs 41%, equal antipsychotic dose equivalents. Natraemia normalization in 0–6 days (46%), 7–28 days (18%) or more than 28 days (27%).

One-time visual memory evaluation with Benton (BVRT) & complex Rey figure (CROFT) tests along to general cognitive assesment with MMSE in experimental and control groups, in stable symptomatic phase. Comparisons between total groups and in 11 pairs matched by gender, age, diagnosis and duration of illness. T- or U Mann-Whitney tests and Pearson correlation indexes, p < 0.05.

Adres do korespondencji:

Piotr A. Woźniak
I Klinika Psychiatryczna
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
Al. Sobieskiego 9, 02–985 Warszawa
e-mail: lekpsychpwozniak@tlen.pl

Results: *There were no significant differences in results of MMSE, BVRT (correct outcomes and errors) and CROFT (second and point outcome) between total groups, but more missing data, lower total MMSE ($p = 0.08$) and CROFT B-part seconds' outcome ($p = 0.06$) in 11 pairs.*

Conclusions:

1. Revealed differences are highly suspicious as artifacts because of low number of participants.
2. Possibility of prolonged cognitive worsening in schizophrenia-hyponatraemia patients should be taken into account.
3. No influences of hyponatraemia on constructive praxis observed but disturbances in memory-controlling executive systems probable.
4. Separate analysis for the role of polydipsia was not possible.
5. Overlap of the short- and long-term effects of hyponatraemia should be excluded.
6. For the future assesment of executive dysfunctions in schizophrenia-hyponatremia patients, application of the battery of higher-grade-of-sensitivity tests instead single measures is strongly recommended.

Psychiatria 2017; 14, 4: 221–231

Key words: *hyponatraemia, visual memory, executive functions, schizophrenia, review*

Wstęp

Wobec trwającej od czasów Kraepelina dyskusji na temat odrębności nozologicznej schizofrenii, w grupie chorych z tym rozpoznaniem poszukiwane są specyficzne cechy fenotypowe, które mogą stanowić marker biologiczny choroby. Interesującą podgrupą są chorzy na schizofrenię cechujący się pierwotnym wzmożeniem pragnienia z jednoczesną retencją wody i zaburzeniami elektrolitowymi (dawniej: zespół polidypsja–hiponatremia). Już 30 lat temu wskazywano, że osoby te wykazują nasilone zaburzenia poznawcze oraz cięższy („organiczny”) przebieg choroby (cechy zaniku mózgu w badaniach neuroobrazowych, wczesny początek) [1, 2]. Polidypsja rozwija się u około 20% chorych ze schizofrenią, a jej częstość narasta wraz z wydłużaniem się czasu trwania choroby. U około 25% chorych z polidypsją występują stany przemijającej hiponatremii ze zmniejszeniem osmolalności surowicy. Osiemdziesiąt procent chorych z psychozą i zespołem polidypsja–hiponatremia wykazuje przewlekły przebieg choroby (podtyp rezydualny lub nieodróżnicowany) [3]. Przyczyną zaburzeń elektrolitowych u chorych ze schizofrenią może być nie tylko polidypsja pierwotna, ale również ograniczenie posiłków i płynów [4] oraz niektóre leki (karbamazepina, tiazidy, węglan litu) [5–8], przy czym czynniki te mogą współwystępować. Jest to zatem grupa heterogenna etiologicznie, a wiedza o przyczynach hiponatremii u konkretnego chorego bywa najczęściej ograniczona.

Zaburzenia poznawcze u chorych na schizofrenię z hiponatremią wiążą się z pogorszeniem współpracy w programach kontroli objawów psychozy po wypisie ze szpitala [9], utrudniają również regularne przyjmowanie

płynów, posiłków i monitorowanie masy ciała. Mogą wynikać z pierwotnego procesu chorobowego w obrębie płata skroniowego, jak również z innych współwystępujących zaburzeń, między innymi metabolicznych [10, 11]. W szczególności, okołodobowe wahania masy ciała mogą wynikać ze zmian stężenia sodu w surowicy krwi. Deficyty poznawcze towarzyszące hiponatremii mogą być głębsze: chorzy na schizofrenię mogą, przy niewielkiej hiponatremii, wykazywać trudności w zastosowaniu uprzednio wyuczonych schematów radzenia sobie (*coping*) [12].

Zaburzenia funkcji poznawczych u chorych ze schizofrenią i hiponatremią

Jako pierwszy, falujące zaburzenia procesów poznawczych w przebiegu chorób metabolicznych opisał Bleuler [13]. Fleischhacker i wsp. [14] opisali gwałtowne zaburzenia poznawcze towarzyszące ostrej hiponatremii, szybko ustępujące, przypominające otępienie lub objawy krótkotrwałej psychozy schizofrenicznej. Wcześniej, Gehi i wsp. [15] zwrócili uwagę na niespecyficzność obrazu psychopatologicznego ostrej hiponatremii, sformułowali również inny ważny wniosek: poprawa zaburzeń poznawczych nie następuje bezpośrednio po wyrównaniu dyselektrolitemii, lecz jest odroczone w czasie. W badaniu Shavit i wsp. [16] zaburzenia poznawcze badano prospektywnie w grupie 56 długotrwanie dializowanych chorych, z nadciśnieniem tętniczym (86%), cukrzycą (40%) i chorobą niedokrwinną serca (32%). U 24% stwierdzono przewlekłą, łagodną hiponatremię (131–135 mEq/l). U wszystkich dializowanych w okresie 2 lat, dwukrotnie w ciągu roku, przeprowadzono

badania testami: 3MS (zmodyfikowany MMSE [*Mini Mental-State-Examination*]), *Trail Making Test* (TMT, część A i B), a także skalą depresji *Geriatric Depression Scale* (GDS) i inwentarzem aktywności *Activities of daily living* (ADL). Uogólnione zaburzenia poznawcze rozpoznano na podstawie wyniku 3MS < 80, a zaburzenia funkcji wykonawczych TMT-A > 75s i TMT-B > 180s. W pierwszym roku badania wynik dodatni 3MS występował u 50%, TMT-A u 71%, TMT-B u 91%. Dodatkowo rozpoznano depresję u 54%, a upośledzenie aktywności u 50%. W drugim roku zauważono dalsze pogorszenie poznawcze wtórne do narastania objawów depresyjnych. Analiza wariancji wykazała istotną korelację pomiędzy zaburzeniami poznawczymi a wiekiem, płcią żeńską, wykształceniem, poziomem funkcjonowania, a także hiponatremią ($p = 0,001$), fosfatemią i skutecznością dializy. Analiza regresji logistycznej wykazała istotny związek pomiędzy aktywnością a hiponatremią ($p = 0,043$) i śmiertelnością ($p = 0,002$) [16].

Vieweg i wsp. [17] stwierdzili umiarkowaną korelację dodatnią ($r = 0,42$) pomiędzy stężeniem sodu w surowicy mierzonym w małych odstępach czasowych a wynikiem sumarycznym MMSE u chorych ze schizofrenią w małej grupie ($n = 4$), lecz różnice w stanach hiponatremii i normonatremii u tego samego chorego nie były istotne statystycznie. Schnur i wsp. [9] wykazali obniżenie wyniku sumarycznego MMSE u 13 chorych ze schizofrenią, polidypsją i przewlekłą hiponatremią w porównaniu z 20 chorymi na schizofrenię bez polidypsji i hiponatremii. Shutty i wsp. [18] potwierdzili zaburzenia funkcji wykonawczych zachodzące w trakcie ostrej hiponatremii u 9 chorych długotrwale hospitalizowanych ze schizofrenią, polidypsją i łagodną hiponatremią, u których wykluczono inne przyczyny retencji wody. Obraz psychopatologiczny wykazywał zróżnicowane nasilenie, z zaburzeniami świadomości u kilku badanych. Dwukrotnie (w stanie hiponatremii i normonatremii) badano orientację, przypomnienie odroczone (MMSE), utrzymywanie uwagi, pamięć i fluencję słowną (COWAT, *Controlled Oral Word Association Test*), prakcję (CDT, *Clock Drawing Test*) i orientację wzrokowo-przestrzenną (TMT-A i B). Wykazano niższy poziom orientacji ($p = 0,004$) i fluencji słownej ($p = 0,02$) w stanie hiponatremii, nie potwierdzono różnic w zakresie pozostałych funkcji. W analizach *post hoc* w trakcie hiponatremii chorzy popełniali najczęściej błędy w testach mierzących orientację (miesiąc, dzień tygodnia i miesiąca) i fluencję słowną (większa ilość błędów intruzyjnych $p = 0,003$, bez wydłużenia czasu wykonania). Nie było różnic w zakresie przerzutności, skupienia uwagi i powtarzania słownego, stwierdzono natomiast wydłużenie czasu dokończenia zadania. Szybkość prze-

twarzania informacji była zróżnicowana w odmiennych zadaniach (większe zaburzenia przerzutności uwagi i fluencji słownej, prawidłowa ocena wzrokowo-ruchowa). Sugerowano, że w trakcie hiponatremii można oczekiwać nieprawidłowych wyników zadań wymagających odpowiedzi spontanicznych (spowodowanych niemożnością zahamowania szybkiej reakcji), a nieprawidłowości te mogły wynikać z dysfunkcji płata czołowego [18]. Emsley i wsp. [19] oceniali funkcje poznawcze w 16 parach chorych z rozpoznaniem schizofrenii oraz hiponatremią/polidypsją i bez hiponatremii. Chorzy z hiponatremią uzyskali niższe wyniki w teście TMT-A oraz podskali reprodukcji wzrokowej WAIS, przy czym nie były one związane z czasem trwania choroby, przedchorobowym stężeniem IQ, profilem psychopatologicznym lub farmakoterapią. Zwrócono uwagę, że wśród uogólnionych zaburzeń poznawczych u chorych z polidypsją najbardziej charakterystyczne wydają się deficyty w zakresie pamięci wzrokowej, a znaczenie w ich rozwoju przypisano poszerzeniu komór bocznych. Nie dokonano podziału badanych z polidypsją na podgrupy z hiponatremią i bez, nie rozważano zatem, czy zaburzenia poznawcze były spowodowane hiponatremią, polidypsją czy współwystępowaniem obydwu przyczyn [19]. Dopiero Torres i wsp. [20] dokonali takiego podziału, porównując podgrupy schizofrenii: z polidypsją i hiponatremią, z polidypsją bez hiponatremii oraz bez polidypsji i bez hiponatremii. Do oceny pamięci i uwagi wzrokowej zastosowano krótki test *Brief Visual-Spatial Memory Test* (BVSMT), dodatkowo wykorzystano kalifornijski test uczenia słownego *California Verbal Learning Test* (CVLT wersja 2) oraz narzędzia *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) i test pamięci emocjonalnej (EMT, *Emotional Memory Test*). U chorych ze schizofrenią i przewlekłą hiponatremią wyniki okazały się niższe w porównaniu z chorymi bez hiponatremii z polidypsją i bez, a największe różnice dotyczyły pamięci słownej i uwagi słuchowej. Pomędzy podgrupami bez hiponatremii (z polidypsją i bez) nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie, wysunięto zatem wniosek, że nie ma dowodów na znaczenie polidypsji *per se* w rozwoju deficytów poznawczych. Chorzy z polidypsją i hiponatremią wykazywali istotnie niższe wyniki w zakresie testu CVLT w próbie 1 ($p = 0,04$) i próbach 1–5 ($p = 0,004$). Grupa z polidypsją bez hiponatremii uzyskała wyniki pośrednie wobec dwóch pozostałych grup. Analiza wariancji wyników testu CVLT potwierdziła istotny trend liniowy w zakresie próby 1 ($p = 0,04$), prób 1–5 ($p = 0,02$) oraz podtestów opóźnionego przypomnienia ($p = 0,02$) i rozpoznawania ($p = 0,02$), a także istotnie niższe wyniki prób 1–5 u chorych z polidypsją i hiponatremią w porównaniu z polidypsją bez hiponatremii ($p = 0,04$). Podkreślono, że

nieprawidłowe wyniki testu CVLT w zakresie wydłużenia czasu przypomnienia potwierdzają występowanie u tych chorych dysfunkcji wykonawczych [20].

Dane tych oraz poprzednich autorów sugerują, że dysfunkcje wykonawcze mogą stanowić znaczącą cechę towarzyszącą hiponatremii, także w podgrupie chorych ze schizofrenią. W świetle ostatnich doniesień wskazujących na znaczenie hiponatremii jako czynnika ryzyka upadków/złamań u pacjentów > 65. rż. [21–23] oraz czynnika przyczynowego zaburzeń koordynacji ruchowej [24] poszukiwanie deficytów wykonawczych wtórnych wobec zaburzeń elektrolitowych wydaje się uzasadnione.

Funkcje wykonawcze a zaburzenia pamięci wzrokowej i najczęściej stosowane narzędzia jej oceny

Termin „funkcje wykonawcze” (*executive functions*) określa zdolność do skonstruowania planu działania, ukierunkowanego na adekwatną realizację celu. Jednostka, napotykając problemy, podejmuje nowe zachowania, zastępując nimi stały repertuar wrodzonych instynktownych strategii. Dzięki sprawnemu aparatowi wykonawczemu w konkretnej sytuacji człowiek wyznacza cel, formułuje odpowiedni dla niego plan działania i przystępuje do jego realizacji. Funkcje wykonawcze sterują procesami koniecznymi do układania ruchów i czynności względnie prostych w zachowania złożone i ukierunkowane [25]. Zaburzenia funkcji wykonawczych cechują się niemożnością wykonania (lub wykonaniem wadliwym) zadań wymagających tworzenia i realizacji planu działania, przy braku innych zaburzeń wykluczających działanie. Typowymi metodami oceny funkcji wykonawczych są testy badające przerzutność uwagi (test łączenia punktów TMT, test fluencji słownej COWAT) i kontroli hamowania reakcji konfliktowych (w zadaniach werbalnych i motorycznych). Szybki dostęp do informacji i ich aktualizacja mają tu charakter wykonawczy, umożliwiając inicjację czynności, kontrolę jej przebiegu oraz zakończenie [26]. Za czuły wskaźnik dysfunkcji wykonawczych uważana jest zwłaszcza część B testu TMT [27]. W ostatnich latach daje się zauważyć tendencja do rozszerzenia znaczenia pojęcia funkcji wykonawczych. Według „teorii przydzielania zasobów” [28] najważniejsza funkcja wykonawcza wiąże się z podjęciem decyzji, któremu procesowi w danej chwili poświęcić najwięcej uwagi. W tym ujęciu, funkcje wykonawcze można uważać za funkcje kontrolne, sterujące innymi procesami poznawczymi i decydujące o wyborze i kolejności zadań do wykonania. Stwierdzono nawet, że funkcje wykonawcze „stoją na szczycie cyklu spostrzeganie-działanie” [29]. Wywierają na nie wpływ między innymi procesy emocjonalne, związane z postrzeganiem, jak

również tak zwane funkcje pośredniczące. Dysfunkcje wykonawcze występują u chorych z różnego typu uszkodzeniami mózgu, najczęściej dotyczącymi płatów czołowych, w szczególności grzbietowo-bocznej kory przedczołowej [30]. Obserwacje kliniczne wskazują jednak, że tylko niektóre objawy uszkodzenia płatów czołowych można nazwać zaburzeniami wykonawczymi, i odwrotnie — nie wszystkie zaburzenia wykonawcze są objawem patologii czołowej. Istnieje związek pomiędzy funkcjami wykonawczymi a działaniem systemu opartego na współpracy różnych części mózgowia, w tym jąder podkorowych, kory położonej za bruzdą środkową, a nawet mózdzku [31].

Dla pełnej sprawności funkcji wykonawczych niezbędne jest prawidłowe działanie pamięci i uwagi. Postulowano, że pomiędzy zaburzeniami tych systemów czynnościowych istnieje ścisły związek. Dla prawidłowego przebiegu funkcji wykonawczych istotny jest proces przekazywania informacji z pamięci krótkotrwałej do długotrwałej, a w szczególności przechowywanie danych w taki sposób, aby mogły być odtworzone w przyszłości. O sposobie, w jaki mózg korzysta z zasobów pamięci decyduje „metapamięć” dokonująca hierarchizacji („co jest warte zapamiętania”), a także określająca wzór reagowania w sytuacji stwierdzenia błędu w pamięci. Do możliwych strategii, zarządzanych przez „metapamięć” i stosowanych w sytuacjach niepowodzeń w odtwarzaniu faktów z pamięci należą:

- świadome omijanie elementów zapomnianych (często z uzasadnieniem słownym „nie wiem, nie pamiętam”),
- nieświadome pomijanie elementów zapomnianych,
- pomyłki, czyli zastępowanie faktów zapomnianych faktami prawidłowo odtwarzanymi, lecz związanymi z innym przedmiotem lub wydarzeniami,
- persewercje, konfabulacje.

Dwie ostatnie strategie wydają się szczególnie niekorzystne dla społecznej adaptacji pacjenta, utrudniając komunikację interpersonalną [32]. A zatem, niektóre nieprawidłowości stwierdzane w badaniach pamięci (np. tendencja do persewercji) mogą sugerować występowanie dysfunkcji wykonawczych.

Testy: Bentona (BVRT, *Benton Visual Retention Test*) oraz Figury Złożonej Reya-Osterreitha (TFZR, CROFT [*Complex Rey-Osterreith's Figure Test*]) są często stosowanymi w praktyce klinicznej narzędziami oceny pamięci wzrokowej.

Test Pamięci Wzrokowej Bentona typu papier + ołówek, służy do pomiaru bezpośredniej pamięci wzrokowej, a także, w mniejszym stopniu, praktyki konstrukcyjnej (wzrokowo-przestrzennej). Najczęściej stosowana metoda wykonania polega na rysowaniu z pamięci

10 rysunków zawierających jedną lub trzy figury geometryczne różnej wielkości, każdorazowo bezpośrednio po 10-sekundowej prezentacji [33].

Test Figury Złożonej Rey'a-Osterreitha jest narzędziem dokładniejszym niż BVRT. Służy do pomiaru (część A) analizy i planowania wzrokowo-przestrzennego (praktyka konstrukcyjna, umiejętności grafomotoryczne) oraz (część B) krótkotrwałej pamięci wzrokowej (odtworzenie z pamięci materiału wzrokowo-przestrzennego) [34]. Stosowane są jakościowe lub ilościowe schematy oceny wyników [35]. Najczęściej spotykane błędy to persweweracje i rotacje elementów. Dla większości testów brak polskich norm, dlatego stosuje się często normy dla innych krajów europejskich lub przeprowadza interpretację jakościową [27].

Uzyskane wyniki są odnoszone do rezultatów oczekiwanych dla badanego po uwzględnieniu jego wieku, wykształcenia i przedchorobowego poziomu funkcjonowania poznawczego, z uwzględnieniem stanu czynnościowego narządów zmysłów, męczliwości (zależnej od wydolności fizycznej i stanu organizmu), napięcia sytuacyjnego, motywacji i współpracy, a także współwystępowania zaburzeń psychicznych. Na uzyskany wynik wpływa zatem wiele czynników. Należą do nich również: stopień nawodnienia i obecność zaburzeń wodno-elektrolitowych.

Celem poniższej pracy była ocena przedłużonego wpływu hiponatremii stwierdzonej przy przyjęciu na oddział psychiatryczny na funkcjonowanie pamięci wzrokowej badanej przy wypisie (tzn. po kilku tygodniach od normalizacji stężenia sodu w surowicy) u osób z rozpoznaniem psychozy schizofrenicznej i euwolemią.

Materiał i metody

Jednorazowe badanie funkcji poznawczych przeprowadzono u pacjentów hospitalizowanych w całodobowych oddziałach psychiatrycznych Instytutu Psychiatrii i Neurologii z rozpoznaniem psychozy schizofrenicznej bez podłoża organicznego i dominujących objawów afektywnych (kod ICD-10: F2×) w dwóch podgrupach: z hiponatremią rozpoznaną przy przyjęciu (w pierwszych pięciu dniach hospitalizacji) oraz z normonatremią przy przyjęciu i bez hiponatremii w trakcie hospitalizacji. Porównania przeprowadzono dwuetapowo: w całych podgrupach hiponatremii i normonatremii oraz w parach dobranych pod względem wieku, płci, rozpoznania (kod czteroznakowy ICD-10) oraz czasu trwania choroby psychicznej, obejmujących całą podgrupę hiponatremii. Osób zdrowych, bez psychozy i hiponatremii nie badano. Projekt badania uzyskał komisji terenowej komisji etycznej, a uczestnicy wyrazili pisemnie zgodę na udział w nim po szczegółowym zapoznaniu się z protokołem.

Do oceny pamięci wzrokowej zastosowano dwa testy (BVRT i CROFT), będące na wyposażeniu I Kliniki Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii. Dodatkowo, ogólną ocenę funkcji poznawczych przeprowadzono przy użyciu testu MMSE. Badania testowe wykonano w okresie stabilizacji klinicznej stanu psychicznego (redukcja nasilenia objawów w kwestionariuszu AMDP minimum 50%), u większości badanych w okresie 7 dni poprzedzających wypis. W ciągu 2–3 dni poprzedzających badanie nie prowadzono żadnych istotnych modyfikacji farmakoterapii (badający nie ingerowali w przebieg leczenia). Badanie testowe przeprowadziło dwóch psychologów klinicznych, odpowiednio z doświadczeniem około 5- i 15-letnim; wyniki z badania przeprowadzonego metodą ślepej próby były następnie weryfikowane/przeliczone punktowo przez trzeciego psychologa klinicznego z 15-letnim doświadczeniem. Badacze wykonujący testy nie byli świadomi kwalifikacji grupowej chorych.

Na etapie kwalifikacji wykluczono obecność klinicznych cech odwodnienia lub przewodnienia. Kryteriami wykluczającymi była obecność istotnej niewydolności serca, nerek lub wątroby, dekompensacja cukrzycy, przyjmowanie w okresie dwóch tygodni przed przyjęciem i do chwili badania diuretyku pętlowego, a w okresie czterech tygodni przed przyjęciem i do chwili badania węglanu litu i diuretyku tiazydowego.

Za hiponatremię przyjęto stężenie sodu w surowicy poniżej 135 mmol/l, za normonatremię stężenie sodu w surowicy w zakresie 135–145 mmol/l. Za hiponatremię przy przyjęciu uznano hiponatremię rozpoznaną w ciągu pierwszych pięciu dni hospitalizacji.

Do porównań pomiędzy grupami użyto nieparametrycznego testu U Manna-Whitneya oraz testu t dla zmiennych niezależnych. Zależności liniowe oceniane były przy użyciu współczynników korelacji r Pearsona. Analizy statystyczne przeprowadzone zostały z użyciem pakietu R-Studio. Za poziom istotności różnic przyjęto $p < 0,05$. Grupa badana składała się z 33 osób hospitalizowanych w całodobowych ostroprzejściowych oddziałach psychiatrycznych Instytutu Psychiatrii i Neurologii, w tym 11 osób z hiponatremią rozpoznaną przy przyjęciu (w pierwszych pięciu dniach hospitalizacji) oraz 22 osób z normonatremią przy przyjęciu oraz bez hiponatremii w trakcie hospitalizacji. W całych podgrupach przeważały kobiety (po 64%), w 11 parach ten odsetek utrzymał się. Osoby z hiponatremią były istotnie starsze niż wszystkie z normonatremią (47 ± 18 v. 39 ± 12 lat, $p = 0,05$), w parach, zgodnie z kwalifikacją, nie było różnic wieku (osoby z normonatremią 45 ± 14 lat, $p = 0,36$). Osoby z hiponatremią chorowały przeciętnie dłużej (17 ± 10 v. 11 ± 12 lat, $p = 0,032$, różnica zanikła w parach)

i odbyły większą liczbę hospitalizacji (29 v. 11, różnica nieznamienna statystycznie $p = 0,1$). W grupie hiponatremii dominowały osoby z wykształceniem wyższym (45%), w grupie normonatremii z podstawowym i średnim (po 36%), ale różnica nie osiągnęła istotności statystycznej ($p = 0,14$).

Stężenie sodu w surowicy przy przyjęciu w grupie hiponatremii znajdowało się w przedziale hiponatremii łagodnej lub umiarkowanej (117,5–134,9, średnia $132,1 \pm 4$, mediana 133,6 mmol/l, w grupie normonatremii 137,0–145,0, średnia $140,6 \pm 2,1$, mediana 141 mmol/l).

W okresie 4 tygodni od dnia przyjęcia wykonano w podgrupie hiponatremii 2–12, a w podgrupie normonatremii 2–6 oznaczeń sodu w surowicy (w obu podgrupach mediana 4, pierwsze oznaczenie w dniach 0–5 hospitalizacji). W podgrupie hiponatremii przy przyjęciu, u połowy (46%, $n = 5$ osób) uległa ona normalizacji (stężenie sodu w surowicy > 135 mmol/l) w pierwszym tygodniu hospitalizacji (dni 0–6); u pozostałych normalizacja stężenia sodu wystąpiła znacznie później: u 18% ($n = 2$ osoby) w pierwszym (dni 7–28), a u 27% ($n = 3$ osoby) w drugim miesiącu pobytu (po 28. dniu). U jednej osoby nie wykonano kontrolnego oznaczenia sodu.

Na podstawie dziennego przyrostu masy ciała $> 2,5\%$ lub danych z wywiadu, polidypsję stwierdzono w podgrupie hiponatremii u 64% ($n = 7$), zaś w podgrupie normonatremii u 41% ($n = 9$).

Wśród chorych przyjmujących leki przeciwpsychotyczne (10 z hiponatremią i 19 z normonatremią) 55,8% przed przyjęciem oraz 72,3% w trakcie hospitalizacji podlegało politerapii 2–3 preparatami. W trakcie pobytu dokonano do 5 zmian zestawu stosowanych leków. Z powodu zróżnicowanych modyfikacji farmakoterapii, dawkę maksymalną oraz średnią leku przeciwpsychotycznego wyrażono w postaci ekwiwalentów risperidonu [36]. Pomiędzy całymimi grupami nie stwierdzono istotnych różnic wysokości dawki leku przeciwpsychotycznego przy przyjęciu, w trakcie hospitalizacji i przy wypisie.

Lek normotymiczny (karbamazepina, walproinian, lamotrygina) w okresie 7 dni przed przyjęciem przyjmowały 3 osoby z grupy hiponatremii oraz 5 osób z grupy normonatremii, natomiast przy wypisie, odpowiednio 4 i 8 osób. Karbamazepinę w dniu przyjęcia przyjmowały dwie osoby z hiponatremią i dwie bez hiponatremii (wszyscy: dawka 600 mg/dobę). Podobnie, walproinian w dniu przyjęcia przyjmowały trzy osoby z hiponatremią (dawki 1500–1800 mg/dobę) i dwie bez hiponatremii (dawki 1000–1500 mg/dobę).

Szczegółowe kryteria kwalifikacyjne oraz charakterystykę grup w zakresie zmiennych demograficznych, klinicznych (w tym dawka i typ leku przeciwpsychotycznego i normo-

tymicznego), palenia tytoniu (liczba papierosów, liczba paczek), a także procedurę rozpoznania polidypsji przedstawiono w innej publikacji [37].

Wyniki

W porównaniu pełnych pogrup chorych z psychozą schizofreniczną, z hiponatremią i bez, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wyników testów: MMSE, BVRT Bentona (w zakresie bezwzględnej liczby wyników poprawnych, różnicy względnej uzyskane-oczekiwane, liczby bezwzględnej błędów i różnicy względnej uzyskane-dopuszczalne) oraz figury złożonej Reya CROFT (w zakresie wyniku sekundowego i punktowego kopii i reprodukcji z pamięci) (tab. 1).

W porównaniu 11 par stwierdzono tylko pojedyncze i osiągające poziom trendu statystycznego ($0,10 < p < 0,05$) różnice pomiędzy grupą hiponatremii i normonatremii w zakresie wyników testów:

— MMSE wynik sumaryczny — grupa hiponatremii uzyskała wynik istotnie niższy niż grupa normonatremii ($p = 0,08$);

— test figury Reya (CROFT) część B: reprodukcja z pamięci (wynik sekundowy) — grupa hiponatremii uzyskała w porównaniu z grupą normonatremii dwukrotnie niższy wynik sekundowy, przy braku różnic wyniku punktowego ($p = 0,06$) (tab. 2).

W analizie par nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic międzygrupowych w zakresie pozostałych wyników testów: figury Reya (kopia wynik sekundowy i punktowy) oraz Bentona (tab. 2). Liczebności okazały się faktycznie niższe (z powodu braków danych) w analizie par w porównaniu z całymimi grupami (11 v. 22, por. tab. 1 i 2).

Dyskusja

W badanej próbie chorych z psychozą schizofreniczną (F2x) w podgrupie hiponatremii nie wykazano istotnych różnic w zakresie wyników badania testem Bentona (BVRT) i testem figury złożonej Reya (CROFT) w części A, w porównaniu z całą podgrupą normonatremii. W analizie 11 par, uzyskano niewielką (na poziomie trendu) różnicę w zakresie wyniku sumarycznego testu MMSE oraz części B testu figury Reya (por. tab. 2). Za artefaktycznym charakterem tej obserwacji przemawiają: a) różnica tylko w zakresie wyniku sekundowego, a nie punktowego; b) duży odsetek braków danych w analizie par; c) niewielka liczebność par oraz brak różnicy po zwiększeniu liczebności grupy normonatremii (por. tab. 2).

Test MMSE jest narzędziem przesiewowym do badania deficytów korowych (głównie w otępieniu typu Alzheimera), cechującym się niewielką czułością w zakresie wykrywania innych dysfunkcji, w tym podkorowych i wy-

Tabela 1. Porównanie wyników oceny funkcji poznawczych przy użyciu testów MMSE, Bentona (BVRT) oraz figury złożonej Reya (TFRZ, CROFT) u chorych z zaburzeniami psychotycznymi (F2X) w całym grupach hiponatremii (n = 11) i normonatremii (n = 22)**Table 1.** Comparison of cognitive functions' assessment using tests: MMSE, Benton (BVRT) and complex Rey figure (CROFT, TFRZ) in patients with psychotic disorders (CD-10 F2X) in hyponatraemia (n = 11) and normonatremia (n = 22) total groups

Zmienna	Grupa	n	bd	Średnia	SD	Min	Max	Mediana	Q1,25%	QIII,75%	p	Test
MMSE	Hipona	7	4	25,0	3,9	18,0	28,0	27,0	24,0	27,0	0,196	M-W
	Normona	14	8	27,1	2,8	21,0	30,0	28,0	26,0	29,0		
CROFT Kopia (sekundy)	Wszyscy	21	12	26,4	3,3	18,0	30,0	27,0	26,0	29,0		
	Hipona	5	6	255,2	202,9	134,0	608,0	146,0	139,0	249,0	0,387	M-W
CROFT Kopia (punkty)	Normona	13	9	227,9	67,9	63,0	316,0	236,0	186,0	270,0		
	Wszyscy	18	15	235,4	114,5	63,0	608,0	232,0	173,0	266,3		
CROFT Kopia (punkty)	Hipona	11	0	30,9	5,7	20,0	36,0	33,0	27,3	35,5	0,734	M-W
	Normona	15	7	32,4	3,6	25,0	36,0	34,0	30,3	35,0		
CROFT Reprodukacja (sekundy)	Wszyscy	26	7	31,8	4,6	20,0	36,0	33,8	29,5	35,0		
	Hipona	5	6	68,8	21,1	42,0	100,0	66,0	62,0	74,0	0,12	t
CROFT Reprodukacja (sekundy)	Normona	13	9	119,3	66,4	2,0	287,0	112,0	94,0	148,0		
	Wszyscy	18	15	105,3	61,3	2,0	287,0	100,0	66,8	120,8		
CROFT Reprodukacja (punkty)	Hipona	11	0	13,4	8,7	2,0	25,5	12,0	7,3	20,3	0,275	M-W
	Normona	15	7	21,8	20,7	0,0	90,0	18,0	11,3	24,5		
BVRT Wyniki poprawne (liczba bezwzględna)	Wszyscy	26	7	18,2	17,0	0,0	90,0	14,3	8,6	23,9		
	Hipona	11	0	6,5	1,8	4,0	9,0	7,0	5,0	7,5	0,381	t
BVRT Wyniki poprawne (liczba bezwzględna)	Normona	16	6	5,8	2,1	2,0	9,0	6,0	4,0	8,0		
	Wszyscy	27	6	6,0	2,0	2,0	9,0	6,0	4,5	8,0		
BVRT Wyniki poprawne (różnica poprawne-oczekiwane)	Hipona	11	0	-1,1	1,5	-4,0	1,0	-1,0	-1,5	0,0	0,139	M-W
	Normona	15	7	-2,3	2,1	-6,0	0,0	-2,0	-4,0	-0,5		
BVRT Błędy (liczba bezwzględna)	Wszyscy	26	7	-1,8	1,9	-6,0	1,0	-1,0	-3,0	0,0		t
	Hipona	11	0	5,7	3,2	1,0	10,0	6,0	3,5	9,0	0,463	
BVRT Błędy (różnica uzyskane-dopuszczalne)	Normona	15	7	6,8	3,9	2,0	14,0	6,0	3,5	9,0		
	Wszyscy	26	7	6,4	3,6	1,0	14,0	6,0	3,3	9,0		
BVRT Błędy (różnica uzyskane-dopuszczalne)	Hipona	11	0	2,5	2,8	-1,0	7,0	2,0	0,5	4,5	0,403	M-W
	Normona	15	7	4,0	4,1	-1,0	12,0	3,0	1,0	7,0		
Wszyscy	26	7	3,4	3,6	-1,0	12,0	2,0	1,0	6,0			

BVRT (Benton Retention Test) — Test Pamięć Wzrokowej Bentona; bd — brak danych; CROFT (Complex Rey-Osterrieth's Figure Test) — Test Figury Złożonej Reya; Hipona — hiponatremia; Max — maksimum; Min — minimum; MMSE — Mini Mental-State Examination; M-W test — Test Mann-Whitneya; n — liczebność; Normona — normonatremia; Q1,25% — pierwszy kwartyl; QIII,75% — trzeci kwartyl; SD (Standard deviation) — odchylenie standardowe; TFRZ — Test Figury Złożonej Reya

Tabela 2. Porównanie wyników oceny funkcji poznawczych przy użyciu testów MMSE, Bentona (BVRT) oraz figury złożonej Reya (TRZ, CROFT) u chorych z zaburzeniami psychicznymi (F2x) w podgrupach hiponatremii i normonatremii (11 dobranych par)

Table 2. Comparison of cognitive functions' assessment using tests: MMSE, Benton (BVRT) and complex Rey figure (CROFT, TRZ) in patients with psychotic disorders (CD-10 F2x) in hyponatraemia and normonatreaemia subgroups (11 matched pairs)

Zmienna	Grupa	n	bd	Średnia	SD	Min	Max	Mediana	Q1,25%	QIII,75%	p	Test
MMSE	Hipona	7	4	25,0	3,9	18,0	28,0	27,0	24,0	27,0	0,076	M-W
	Normona	6	5	27,5	3,3	21,0	30,0	29,0	27,5	29,0		
	Wszyscy	13	9	26,2	3,7	18,0	30,0	27,0	27,0	29,0		
CROFT Kopia (sekundy)	Hipona	5	6	255,2	202,9	134,0	608,0	146,0	139,0	249,0	0,841	M-W
	Normona	5	6	206,6	83,5	63,0	270,0	236,0	209,0	255,0		
	Wszyscy	10	12	230,9	148,5	63,0	608,0	222,5	140,8	253,5		
CROFT Kopia (punkty)	Hipona	11	0	30,9	5,7	20,0	36,0	33,0	27,3	35,5	0,444	M-W
	Normona	6	5	33,6	2,7	29,5	36,0	34,5	31,8	35,8		
	Wszyscy	17	5	31,9	5,0	20,0	36,0	33,5	29,5	36,0		
CROFT Reprodukcia (sekundy)	Hipona	5	6	68,8	21,1	42,0	100,0	66,0	62,0	74,0	0,059	M-W
	Normona	5	6	144,6	85,3	66,0	287,0	120,0	100,0	150,0		
	Wszyscy	10	12	106,7	70,9	42,0	287,0	87,0	66,0	115,0		
CROFT Reprodukcia (punkty)	Hipona	11	0	13,4	8,7	2,0	25,5	12,0	7,3	20,3	0,301	t
	Normona	6	5	17,8	7,3	7,5	25,0	20,5	12,4	23,0		
	Wszyscy	17	5	14,9	8,3	2,0	25,5	13,0	7,5	23,0		
BVRT Wyniki poprawne (liczba bezwzględna)	Hipona	11	0	6,5	1,8	4,0	9,0	7,0	5,0	7,5	0,477	t
	Normona	6	5	5,7	2,7	3,0	9,0	5,5	3,3	7,8		
	Wszyscy	17	5	6,2	2,1	3,0	9,0	7,0	4,0	8,0		
BVRT Wyniki poprawne (różnica poprawne-oczekiwane)	Hipona	11	0	-1,1	1,5	-4,0	1,0	-1,0	-1,5	0,0	0,234	t
	Normona	6	5	-2,2	2,1	-5,0	0,0	-2,0	-3,8	-0,3		
	Wszyscy	17	5	-1,5	1,7	-5,0	1,0	-1,0	-3,0	0,0		
BVRT Błędy (liczba bezwzględna)	Hipona	11	0	5,7	3,2	1,0	10,0	6,0	3,5	8,5	0,685	t
	Normona	6	5	6,5	4,5	2,0	13,0	5,0	3,3	9,8		
	Wszyscy	17	5	6,0	3,6	1,0	13,0	6,0	3,0	9,0		
BVRT Błędy (różnica uzyskane-dopuszczalne)	Hipona	11	0	2,5	2,8	-1,0	7,0	2,0	0,5	4,5	0,76	M-W
	Normona	6	5	3,7	4,4	0,0	11,0	1,5	1,0	5,8		
	Wszyscy	17	5	2,9	3,4	-1,0	11,0	2,0	1,0	6,0		

BVRT (Benton Retention Test) — Test Pamięci Wzrokowej Bentona; bd — brak danych; CROFT (Complex Rey-Ostereth's Figure Test) — Test Figury Złożonej Reya; Hipona — hiponatremia; Max — maksimum; Min — minimum; MMSE — Mini Mental-5-Examination; M-W test — test Manna-Whitneya; n — liczebność; Normona — normonatremia; Q1,25% — pierwszy kwartyl; QIII,75% — trzeci kwartyl; SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; TRZ — Test Figury Złożonej Reya

konawczych (tzw. "czołowych"), zwłaszcza we wczesnej fazie [38]. Ewentualne ujawnienie różnicy wyniku sumarycznego MMSE w dobranych parach może wskazywać na obecność współwystępującego z hiponatremią, lecz utrzymującego się dłużej (przynajmniej u chorych ze schizofrenią) ogólnego obniżenia funkcjonowania poznawczego.

Test Figury Złożonej Reya (CROFT) składa się z dwóch części, których wyniki są interpretowane oddzielnie. W części A (kopia) badany odtwarza złożoną figurę geometryczną w trakcie prezentacji, bez ograniczenia czasowego. W części B (reprodukcja) badany odtwarza złożoną figurę geometryczną po 3 minutach od prezentacji (i trwającego w jej trakcie kopiowania). Część A ocenia planowanie wzrokowo-przestrzenne, natomiast część B mierzy krótkotrwałą pamięć wzrokową [35, 39]. Brak różnic międzygrupowych wyniku części A testu CROFT może przemawiać za nieistotnym wpływem łagodnej hiponatremii na mierzone tym narzędziem funkcje, przede wszystkim prakseję konstrukcyjną [39]. W omawianej już pracy Torres i wsp. [20] wykazano zakłócający wpływ hiponatremii na przebieg procesów przetwarzania materiału lewopółkulowego: fluencji słownej i przypominania opóźnionego w teście CVLT. Fakt lateralizacji pamięci wzrokowej i jej związek z "niewerbalną" półkulą niedominującą (prawą u praworęcznych) skłania do pytań o zakres "oporności osmotycznej" poszczególnych struktur mózgu, a tym samym związanych z nimi procesów poznawczych.

W analizie par zwraca uwagę prawie dwukrotne skrócenie wyniku sekundowego testu figury Reya w części B, a zarazem brak różnic wyników testu BVRT (por. tab. 2). Druga część testu figury Reya, poświęcona reprodukcji z pamięci obejrzanej figury złożonej, stanowi pomiar krótkotrwałej pamięci wzrokowej, podobnie, test Benton na mierzy bezpośrednią pamięć wzrokową. Wobec braku istotności różnic wyniku punktowego, prawie dwukrotnie szybsze wykonanie reprodukcji u chorych z hiponatremią, spowalniająca funkcje poznawcze [13] wydaje się artefaktem wynikającym z niewielkiej liczebności grup. Uwzględniono też zasadę praktyczną, w myśl której odchylenia w pojedynczym teście nie mają znaczenia, jeśli wyniki pozostałych narzędzi badających te same funkcje są prawidłowe [27].

Gdyby powyższy wynik okazał się nieprzypadkowy, mógłby wskazywać, że chorzy ze schizofrenią i hiponatremią wykonują reprodukcję z pamięci znacznie szybciej, zapamiętując mniej elementów złożonej figury. Brak różnicy wyniku punktowego, stanowiącego ocenę zbiorczą testu, nie stanowiłby tu sprzeczności. Bezpośrednia pamięć wzrokowa, jako specyficzny proces poznawczy, nie ulegałaby zakłóceniu, zaś dwukrotnie szybsze wykonanie

reprodukcji byłoby możliwe dzięki osłabieniu funkcji kontrolnych. Hipoteza ta mogłaby potwierdzać wpływ hiponatremii na dysfunkcjonalność procesowania aparatu wykonawczego. W tym ujęciu łagodna hiponatremia u chorych ze schizofrenią miałaby zaburzać funkcjonowanie nie tyle pamięci, ile funkcji wykonawczych kontrolujących poprawny przebieg procesów pamięciowych. Ich planowanie, inicjowanie i modyfikowanie przebiegu mogłoby być u chorych ze schizofrenią upośledzone bardziej w przypadku współwystępowania hiponatremii. Stanowiłoby to potwierdzenie hipotez wcześniej sformułowanych, dotyczących zaburzeń kontroli przebiegu czynności u chorych ze schizofrenią i hiponatremią [18]. W świetle powyższych rozważań pojawia się pytanie o neuroanatomiczną lokalizację deficytu towarzyszącego hiponatremii. Wiadomo, że zarówno u chorych ze schizofrenią, jak i ze schizofrenią i hiponatremią, stwierdzono zmniejszenie objętości przedniej części hipokampa [11], struktury kluczowej dla prawidłowego przebiegu procesów pamięciowych. Wstępne dane sugerują jednak rozsiały charakter zaburzeń czynnościowych wywołanych hiponatremią [42].

Próba badana stanowiła część większej grupy chorych z psychozą schizofreniczną badanej pod względem występowania hiponatremii i jej powikłań [40]. Jej liczebność jest niewielka, lecz wobec ograniczonej częstości występowania hiponatremii u chorych z psychozą schizofreniczną hospitalizowanych w okresie 6 lat na całodobowych psychiatrycznych oddziałach ostroprzyjęciowych Instytutu Psychiatrii i Neurologii (3,5%, [41, w przygotowaniu]) obejmuje około 15% tej populacji. W skład próby weszły osoby z rozpoznaniem psychozy schizofrenicznej (F2x), bez istotnych chorób somatycznych i neurologicznych, bez cech uzależnienia od substancji psychoaktywnych, nie przyjmujące leków zaburzających gospodarkę wodno-elektrolitową (lit, tiazidy, diuretyki pętlowe). Badanie przeprowadzono w okresie stabilizacji klinicznej (braku ostrych objawów psychotycznych), zaś hiponatremia u większości uległa normalizacji do wartości prawidłowych. Pomimo tego badanie posiada wiele ograniczeń. Udało się wyeliminować tylko niektóre przyczyny hiponatremii. Chorzy z polidipsją stanowili tylko około połowy badanych, a niewielka liczebność podgrup uniemożliwiła dokonanie odrębnej oceny jej wpływu na występowanie deficytów poznawczych. Z uwagi na zróżnicowany czas normalizacji hiponatremii, nie można wykluczyć nakładania się efektów krótko- i długookresowych. Nie udało się prowadzić regularnego monitorowania stężenia sodu w surowicy w stałych odstępach czasowych (odmowy pacjentów, strajki ograniczonego liczebowo personelu), dlatego nie badano dynamiki czasowej hiponatremii.

Z uwagi na znaczący udział polidypsji w nawrotach hiponatremii (także tych nierozpoznanych), procedura oceny funkcji poznawczych u chorych ze schizofrenią powinna obejmować nie tylko około trzytygodniowy okres wyrównania objawów choroby, lecz również co najmniej jednodobowe ograniczenie dostępu do wody [20] i weryfikację stanu nawodnienia poprzez bieżące oznaczenie stężenia sodu (lub osmolalności) w surowicy w dniu badania. Spełnienie tych warunków w naszym badaniu okazało się niemożliwe.

Funkcje wykonawcze stanowią konstrukt złożony, dlatego zastosowanie pojedynczych testów służących oceny pamięci wzrokowej, powiązanej luźno z wielopoziomowym systemem wydaje się dalece niewystarczające. U chorych ze schizofrenią i hiponatremią zasadne jest użycie zespołu narzędzi neuropsychologicznych o podwyższonej czułości, mierzących całościowo procesowanie aparatu wykonawczego zamiast pojedynczych jego funkcji. Wymienione problemy wymagają uwzględnienia w następnych badaniach.

Streszczenie

Wstęp: U 20% chorych na schizofrenię stwierdza się wzmożone pragnienie i zaburzenia elektrolitowe. Osoby te cechuje cięższy przebieg choroby oraz zaburzenia poznawcze, pogarszające współpracę oraz utrudniające regularne przyjmowanie płynów i posiłków. Hiponatremii mogą towarzyszyć dysfunkcje wykonawcze, utrudniające tworzenie i realizację planu działań złożonych i zwiększające ryzyko upadków u osób starszych. Istnieje związek pomiędzy zaburzeniami funkcji wykonawczych a systemami pamięci i uwagi, w tym pamięcią wzrokową. Celem pracy była ocena przedłużonego wpływu hiponatremii przy przyjęciu na pamięć wzrokową badaną w okresie 7 dni przed wypisem, po normalizacji stężenia sodu w surowicy.

Materiał i metody: Hospitalizowani na całodobowych oddziałach psychiatrycznych z rozpoznaniem psychozy schizofrenicznej (ICD-10 F2×), bez obciążeń somatycznych, bez diuretyków i litu. Grupy: badana $n = 11$ z łagodną hiponatremią euwolemiczną w dniach 0–5 (< 135 mmol/l, mediana 133,6 mmol/l, 15% populacji F2× z hiponatremią); kontrolna $n = 22$ z normonatremią (135–145 mmol/l). Wiek 47 v. 39 lat ($p = 0,05$), kobiety 64%, czas trwania choroby 17 v. 11 lat ($p = 0,032$), liczba hospitalizacji 29 v. 11 ($p = 0,1$), polidypsja 64 v. 41%, brak różnic dawki leku przeciwpsychozyjnego. Normalizacja natremii: dni 0–6 (46%), 7–28 (18%), > 28 (27%). Zastosowano jednorazowe badanie pamięci wzrokowej testami Bentona (BVRT) i figurą złożoną Reya (CROFT) oraz ogólną ocenę poznawczą testem MMSE w grupie badanej i kontrolnej w okresie stabilizacji objawowej; porównania w całych podgrupach oraz w parach (zgodność: płeć, wiek, rozpoznanie, czas trwania choroby), test t lub U Manna-Whitneya, współczynniki korelacji r Pearsona, $p < 0,05$.

Wyniki: W zakresie wyników MMSE, BVRT (liczba wyników poprawnych, błędów, różnice względne) oraz CROFT (wynik sekundowy i punktowy): pomiędzy pełnymi grupami badaną i kontrolną brak istotnych różnic; w 11 parach większe braki danych, niższy wynik sumaryczny MMSE ($p = 0,08$) i sekundowy CROFT część B ($p = 0,06$).

Wnioski:

1. Podejrzanie artefaktycznego charakteru różnic.
2. Możliwość przedłużonego obniżenia funkcjonowania poznawczego u chorych ze schizofrenią i hiponatremią.
3. Brak wpływu hiponatremii na praktykę konstrukcyjną, ale możliwa indukcja zaburzeń funkcji wykonawczych kontrolujących przebieg procesów pamięciowych.
4. Brak odrębnej oceny znaczenia polidypsji z uwagi na niewielkie liczebności.
5. Możliwość nakładania się efektów krótko- i długookresowych.
6. Konieczne zastosowanie baterii testów o podwyższonej czułości.

Psychiatria 2017; 14, 4: 221–231

Słowa kluczowe: hiponatremia, pamięć wzrokowa, funkcje wykonawcze, schizofrenia, przegląd

Piśmiennictwo

1. Lawson WB, Karson CN, Bigelow LB. Increased urine volume in chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 1985; 14(4): 323–331, indexed in Pubmed: [3860885](#).
2. Kirch DG, Bigelow LB, Weinberger DR, et al. Polydipsia and chronic hyponatremia in schizophrenic inpatients. *J Clin Psychiatry.* 1985; 46(5): 179–181, indexed in Pubmed: [2859275](#).
3. de Leon J. Polydipsia--a study in a long-term psychiatric unit. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2003; 253(1): 37–39, doi: [10.1007/s00406-003-0403-z](#), indexed in Pubmed: [12664312](#).
4. Margetić B, Aukst Margetić B. Neglected issues in follow-up of psychiatric patients with hyponatremia. *Psychiatry Res.* 2015; 225(1-2): 221–222, doi: [10.1016/j.psychres.2014.11.014](#), indexed in Pubmed: [25475158](#).
5. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52(1): 144–153, doi: [10.1053/ajkd.2008.03.004](#), indexed in Pubmed: [18468754](#).
6. Tebb Z, Tobias JD. New anticonvulsants--new adverse effects. *South Med J.* 2006; 99(4): 375–379, doi: [10.1097/01.smj.0000209220.40105.0c](#), indexed in Pubmed: [16634247](#).

7. Kuz GM, Manssourian A. Carbamazepine-induced hyponatremia: assessment of risk factors. *Ann Pharmacother.* 2005; 39(11): 1943–1946, doi: [10.1345/aph.1G209](https://doi.org/10.1345/aph.1G209), indexed in Pubmed: [16189283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16189283/).
8. Vieweg W, Weiss NM, David JJ, et al. Treatment of psychosis, intermittent hyponatremia, and polydipsia (PIP Syndrome) using lithium and phenytoin. *Biological Psychiatry.* 1988; 23(1): 25–30, doi: [10.1016/0006-3223\(88\)90103-5](https://doi.org/10.1016/0006-3223(88)90103-5).
9. Schnur DB, Wirkowski E, Reddy R, et al. Cognitive impairments in schizophrenic patients with hyponatremia. *Biol Psychiatry.* 1993; 33(11-12): 836–838, indexed in Pubmed: [8373921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8373921/).
10. Goldman MB, Mitchell CP. What is the functional significance of hippocampal pathology in schizophrenia? *Schizophr Bull.* 2004; 30(2): 367–392, indexed in Pubmed: [15279054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15279054/).
11. Goldman MB, Torres IJ, Keedy S, et al. Reduced anterior hippocampal formation volume in hyponatremic schizophrenic patients. *Hippocampus.* 2007; 17(7): 554–562, doi: [10.1002/hipo.20292](https://doi.org/10.1002/hipo.20292), indexed in Pubmed: [17427242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17427242/).
12. Goldman MB. A rational approach to disorders of water balance in psychiatric patients. *Hosp Community Psychiatry.* 1991; 42(5): 488–494, indexed in Pubmed: [1824035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1824035/).
13. Bleuler M. Psychopathologic reactions in acute somatic distress. *Psychother Psychosom.* 1967; 15(2): 94–104, indexed in Pubmed: [5588422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5588422/).
14. Fleischhacker WW, Barnas C, Ledochowski M. Hyponatremia-induced organic mental disorder may mask paranoid schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1987; 22(5): 650–652, indexed in Pubmed: [3580439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3580439/).
15. Gehi MM, Rosenthal RH, Fizette NB, et al. Psychiatric manifestations of hyponatremia. *Psychosomatics.* 1981; 22(9): 739–743, doi: [10.1016/S0033-3182\(81\)73103-7](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(81)73103-7), indexed in Pubmed: [7313055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7313055/).
16. Shavit L, Mikeladze I, Torem C, et al. Mild hyponatremia is associated with functional and cognitive decline in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2014; 82(5): 313–319, doi: [10.5414/CN108335](https://doi.org/10.5414/CN108335), indexed in Pubmed: [25161116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25161116/).
17. Vieweg WV, Rowe WT, David JJ, et al. Evaluation of patients with self-induced water intoxication and schizophrenic disorders (SIWIS). *J Nerv Ment Dis.* 1984; 172(9): 552–555, indexed in Pubmed: [6470699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6470699/).
18. Shutty M, Briscoe L, Sautter S, et al. Neuropsychological manifestations of hyponatremia in chronic schizophrenic patients with the syndrome of psychosis, intermittent hyponatremia and polydipsia (PIP). *Schizophrenia Research.* 1993; 10(2): 125–130, doi: [10.1016/0920-9964\(93\)90047-m](https://doi.org/10.1016/0920-9964(93)90047-m).
19. Emsley RA, Spangenberg JJ, Roberts MC, et al. Disordered water homeostasis and cognitive impairment in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1993; 34(9): 630–633, indexed in Pubmed: [8292691](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8292691/).
20. Torres IJ, Keedy S, Marlow-O'Connor M, et al. Neuropsychological impairment in patients with schizophrenia and evidence of hyponatremia and polydipsia. *Neuropsychology.* 2009; 23(3): 307–314, doi: [10.1037/a0014481](https://doi.org/10.1037/a0014481), indexed in Pubmed: [19413445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19413445/).
21. Fehlberg EA, Lucero RJ, Weaver MT, et al. Associations between hyponatremia, volume depletion and the risk of falls in US hospitalised patients: a case-control study. *BMJ Open.* 2017; 7(8): e017045, doi: [10.1136/bmjopen-2017-017045](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017045), indexed in Pubmed: [28790043](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28790043/).
22. Kuo SCH, Kuo PJ, Rau CS, et al. Hyponatremia Is Associated with Worse Outcomes from Fall Injuries in the Elderly. *Int J Environ Res Public Health.* 2017; 14(5), doi: [10.3390/ijerph14050460](https://doi.org/10.3390/ijerph14050460), indexed in Pubmed: [28445418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28445418/).
23. Renneboog B, Musch W, Vandemergeel X, et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med.* 2006; 119(1): 71.e1–71.e8, doi: [10.1016/j.amjmed.2005.09.026](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.026), indexed in Pubmed: [16431193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16431193/).
24. Fujisawa H, Sugimura Y, Takagi H, et al. Chronic Hyponatremia Causes Neurologic and Psychologic Impairments. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27(3): 766–780, doi: [10.1681/ASN.2014121196](https://doi.org/10.1681/ASN.2014121196), indexed in Pubmed: [26376860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26376860/).
25. Workman RH, McCullough LB, Molinari V, et al. Clinical and ethical implications of impaired executive control functions for patient autonomy. *Psychiatr Serv.* 2000; 51(3): 359–363, doi: [10.1176/appi.ps.51.3.359](https://doi.org/10.1176/appi.ps.51.3.359), indexed in Pubmed: [10686244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10686244/).
26. Lezak MD. Neuropsychological assessment in behavioral toxicology—developing techniques and interpretative issues. *Scand J Work Environ Health.* 1984; 10 Suppl 1: 25–29, indexed in Pubmed: [6494852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6494852/).
27. Gugała M, Łojek E, Lipczyńska-Łojkowska W, et al. Przegląd metod neuropsychologicznych służących do diagnozy łagodnych zaburzeń poznawczych. *Postępy Psychiatrii i Neurologii.* 2007; 16(1): 81–85.
28. Norman D, Bobrow D. On data-limited and resource-limited processes. *Cognitive Psychology.* 1975; 7(1): 44–64, doi: [10.1016/0010-0285\(75\)90004-3](https://doi.org/10.1016/0010-0285(75)90004-3).
29. Fuster JM. Executive frontal functions. *Exp Brain Res.* 2000; 133(1): 66–70, doi: [10.1007/s002210000401](https://doi.org/10.1007/s002210000401), indexed in Pubmed: [10933211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10933211/).
30. Miller JB, Banks SJ, Léger GC, et al. Randomized controlled trials in frontotemporal dementia: cognitive and behavioral outcomes. *Transl Neurodegener.* 2014; 3: 12, doi: [10.1186/2047-9158-3-12](https://doi.org/10.1186/2047-9158-3-12), indexed in Pubmed: [24921043](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24921043/).
31. Royall DR, Lauterbach EC, Cummings JL, et al. Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002; 14(4): 377–405, doi: [10.1176/jnp.14.4.377](https://doi.org/10.1176/jnp.14.4.377), indexed in Pubmed: [12426407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12426407/).
32. Pączalska M, Kurzbauer H, Talar J, et al. Active and passive executive function disorders subsequent to closed-head injury. *Medical Science Monitor.* 2002; 8(1): 1–9.
33. Benton AL. A visual retention test for clinical use. *Arch Neurol Psychiatry.* 1945; 54: 212–216, indexed in Pubmed: [21004267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21004267/).
34. Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. / Test of copying a complex figure; contribution to the study of perception and memory. *Archives de Psychologie, Vol 30.* ; 1944: 206–356.
35. Frank J, Landeira-Fernandez J. Comparison between two scoring systems of the Rey-Osterrieth Complex Figure in left and right temporal lobe epileptic patients. *Arch Clin Neuropsychol.* 2008; 23(7-8): 839–845, doi: [10.1016/j.acn.2008.06.001](https://doi.org/10.1016/j.acn.2008.06.001), indexed in Pubmed: [18849141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18849141/).
36. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, et al. Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64 Suppl 12: 5–19, indexed in Pubmed: [14640142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14640142/).
37. Woźniak P, Olędzka-Oręziak M, Szafranski T. Comparison of psychopathology of schizophrenia ill patients with hyponatremia or normonatremia on hospital admission. *Postępy Psychiatrii i Neurologii.* 2016; 25(3): 179–189, doi: [10.1016/j.pin.2016.08.006](https://doi.org/10.1016/j.pin.2016.08.006).
38. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. „Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12(3): 189–198, indexed in Pubmed: [1202204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1202204/).
39. Loring DW, Martin RC, Meador KJ, et al. Psychometric construction of the Rey-Osterrieth Complex Figure: methodological considerations and interrater reliability. *Arch Clin Neuropsychol.* 1990; 5(1): 1–14, indexed in Pubmed: [14589539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14589539/).
40. Woźniak PA, Olędzka-Oręziak M, Poniatowska R, et al. Reduction in the volume of the front part of the hippocampus in schizophrenics with hyponatremia on hospital admission. *Adv Psychiatry Neurol.* 2017; 27(2): 63–74.
41. Woźniak PA, Olędzka-Oręziak M, Wciórka J, et al. Hiponatremia u chorych psychotycznych przy wzięciu do szpitala psychiatrycznego — obserwacja 6-letnia. 2017(w przygotowaniu).
42. Kenney JW, Gould TJ. Modulation of hippocampus-dependent learning and synaptic plasticity by nicotine. *Mol Neurobiol.* 2008; 38(1): 101–121, doi: [10.1007/s12035-008-8037-9](https://doi.org/10.1007/s12035-008-8037-9), indexed in Pubmed: [18690555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18690555/).

PODZIĘKOWANIA

Autorzy wyrażają serdeczne podziękowania: prof. dr. hab. n. med. Markowi Jaremie, dr. n. med. Tomaszowi Szafrąnskiemu oraz dr. n. med. Agnieszce Szaniawskiej-Bartnickiej z III Kliniki Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii za nieocenioną pomoc przy kwalifikacji uzupełniającej uczestników badania.