

Psychologiczna analiza schizofrenii, przeprowadzona na podstawie DSM - IV

Grzegorz Zalewski*

Zakład Psychologii, Uniwersytet Warszawski, Filia w Białymstoku

A PSYCHOLOGICAL ANALYSIS OF SCHIZOPHRENIA BASED ON THE DSM - IV

Schizophrenia diagnosis criteria dictate that at some stage of the consciousness and behaviour men have delusions, hallucinations or certain characteristic disturbances in affect and the form of thought. However, the onset, time course, and nature of the disturbances in emotion, personality, cognition and motor activity exhibited by people with schizophrenia vary widely. It is possible that no single feature is shared by all schizophrenics. E.g., in the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM - IV), published in May 1994, the negative symptoms of schizophrenia are very important, because new antipsychotic drugs – clozapine and risperidone - have shown efficacy at treating these symptoms. A psychological analysis of schizophrenia emphasizes the important part of family therapy in the psychotherapy of schizophrenia.

WPROWADZENIE

Artykuł ten został opracowany głównie na podstawie materiałów z *The Journal of Clinical Psychiatry*, 1995, nr 5, 214-225 i nr 6, 269-280. Przedstawione są tam wyniki współczesnych badań oraz kryteria diagnostyczne i metody terapeutyczne, stosowane w przypadkach schizofrenii. Materiały te są streszczeniem informacji przedstawionych na siedmiu międzynarodowych konferencjach psychiatrycznych i psycho-farmakologicznych. W mniejszym stopniu korzystałem z innych pozycji bibliograficznych, na które powołuję się w tekście. Koncentrowałem się na analizie psychologicznej, a dane dotyczące patofizjologii i biochemii schizofrenii traktowałem tylko jako uzupełniające.

W całym zgromadzonym materiale najbardziej istotne wydaje się oparte na wynikach licznych badań stwierdzenie, że w przebiegu schizofrenii nie występuje ani jedna cecha, która byłaby iden-

tyczna w przypadku wszystkich pacjentów. Początek, czas trwania, rodzaj zaburzeń emocjonalnych, poznawczych, osobowościowych i motorycznych różnią się znacznie w większości przypadków. Wobec tego N. Andreasen (s. 214), przewodnicząca grupy opracowującej definicję schizofrenii do czwartego wydania *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-IV (*Diagnostyczno – statystycznego podręcznika zaburzeń psychicznych*, opublikowanego w maju 1994 roku), uznała schizofrenię za zaburzenie wielosystemowe (*multi-system disorder*).

Ta wielosystemowa choroba jest jednak w XX wieku rozpoznawana na podstawie charakterystycznych zaburzeń emocjonalno – intelektualnych lub urojeń i halucynacji. Ponad dwadzieścia lat temu J.S. Strauss i in. (1974) wyróżnili w schizofrenii symptomy pozytywne, które wskazują na aktywne zaburzenia w funkcjonowaniu mózgu i negatywne (wcześniej określane jako rezydualne lub deficyty), które wskazują na pogorszenie się lub utratę możliwości normalnego funkcjonowania. N. Andreasen przedstawia aktualnie istotne symptomy i odpowiadające im dysfunkcje:

* Korespondencję na temat artykułu można kierować pod adresem: Grzegorz Zalewski, Zakład Psychologii, Uniwersytet Warszawski, Filia w Białymstoku, ul. Świerkowa 20, 15-328 Białystok.

Symptomy pozytywne (zaburzenia funkcjonalne):

- halucynacje (sposstrzeganie),
- urojenia (myślenie dedukcyjne),
- zdezorganizowana mowa (myślenie/język),
- zaburzone zachowanie (kontrola zachowania/aktywność motoryczna).

Symptomy negatywne (ograniczenia funkcjonalne):

- alogia (płynność mowy/myślenia),
- stopień emocjonalne (ekspresja emocjonalna),
- bierność (motywacja i popęd),
- ahedonia/aspołeczność (zdolność odczuwania przyjemności, doświadczanie związków emocjonalnych, i/lub rodzajów związków z innymi),
- zaburzenie uwagi (umiejętność koncentracji uwagi).

Wczesne badania patofizjologiczne zostały ukie-
runkowane na poszukiwanie źródeł symptomów
pozytywnych, które w dużym nasileniu występu-
ją w ostrych stanach chorobowych i decydują o
społecznym obrazie schizofrenii. Z biegiem czasu
klinicyści zaczęli koncentrować się także na po-
szukiwaniu przyczyn negatywnych symptomów
schizofrenii, a T.J. Crow (1980) stwierdził nawet,
że negatywne symptomy są integralnym kompo-
nentem choroby. Z opinią tą zgadza się N. Andre-
asen, która dodatkowo uważa, że to właśnie ne-
gatywne symptomy utrudniają schizofrenikom
znalezienie pracy, zawieranie trwałych przyjaź-
ni, utrzymywanie właściwych relacji rodzinnych
i ogólnie uniemożliwiają im pełny powrót do spo-
łeczności. W większym stopniu wpływają więc one
na ekonomiczne koszty schizofrenii, niż sympto-
my pozytywne.

Na rolę negatywnych objawów schizofrenii
zwrócono uwagę przy opracowywaniu DSM-IV i
dziesiątego wydania *International Classification
of Diseases (Międzynarodowej Klasyfikacji Cho-
rób, ICD-10)*.

Diagnostyczne kryteria schizofrenii według
DSM-IV przedstawiają się w następujący sposób:

- dwa (lub więcej) charakterystycznych symp-
tomów występujących przez dłuższy okres czasu
w ciągu jednego miesiąca,
- społeczna/zawodowa dysfunkcja,
- czas trwania symptomów 6 miesięcy lub wię-
cej,
- brak związku z zaburzeniem schizoafektyw-
nym lub nastroju o cechach psychotycznych,

– brak związku z nadużywaniem narkotyków
czy innych środków farmakologicznych,

– brak związku z zaburzeniami rozwojowymi (to
ostatnie kryterium wydaje się szczególnie waż-
ne, np. w kontekście analizy wyników pięciolet-
nich badań rodzin pacjentek schizofrenicznych,
którą przeprowadzili już ponad trzydzieści lat
temu R. D. Laing i A. E. Esterson (1964). Wiele
cech zachowań pacjentek, określanych jako
„symptomy choroby”, zostało zdiagnozowanych
przez Lainga i Estersona jako elementy rozwoju
osobowości: autonomii, samopotwierdzenia się i
spontanizacji dorastających dziewcząt).

Charakterystyczne symptomy:

- urojenia,
- halucynacje,
- zdezorganizowana mowa (tzn. częste przeskoki
lub inkoherencja),
- znacznie zdezorganizowane lub katatoniczne
zachowanie,
- symptomy negatywne (np. stopień emocjo-
nalne, alogia lub brak motywacji do działania).

N. Andreasen uważa, że uznanie negatywnych
symptomów za integralną część schizofrenii do-
prowadzi do konieczności uzupełnienia psycho-
farmakoterapii o oddziaływania psychospołecz-
ne i poznawcze techniki rehabilitacyjne. O ile
neuroleptyki są więc skuteczne w redukowaniu
symptomów pozytywnych, o tyle szeroko rozumia-
na psychoterapia może być skuteczna w reduko-
waniu symptomów negatywnych.

Problem ten jest szczególnie ważny w sytuacji,
kiedy schizofrenia stała się jedną z najgroźniej-
szych chorób na świecie. Tylko w Stanach Zjed-
noczonych choruje na schizofrenię od jednego do
dwóch milionów ludzi, a ostre objawy choroby
pojawiają się rocznie u około 300 000 pacjentów.
Liczba ta jest zbliżona do ilości pacjentów choru-
jących na chorobę Alzheimera, dwukrotnie prze-
kracza liczbę osób chorujących na cukrzycę i pię-
ciokrotnie liczbę osób chorujących na sklerozę.
Od 25% do 50% pacjentów znajdujących się w
ostrej fazie choroby usiłuje popełnić samobójstwo
i dziesięciu procentom udaje się tego dokonać.
Proporcja udanych samobójstw wśród schizofre-
ników jest ośmiokrotnie wyższa od proporcji uda-
nych samobójstw wśród ogólnej populacji. W schi-
zofrenii dostrzegalna więc jest skuteczność w
dążeniu do destrukcji, śmierci, samounicestwie-
nia, a niekiedy także i do unicestwienia innych
ludzi. Chociaż schizofrenicy nie popełniają mor-

derstw częściej, niż ludzie zdrowi psychicznie, to jednak zbrodnie w ich wykonaniu są szczególnie okrutne, wyrafinowane, niewytłumaczalne w myślowych kategoriach ludzi zdrowych psychicznie i dokonywane często na członkach bliskiej rodziny (por. Zalewski, 1994).

DYLEMATY TERAPII

W psychiatrii nie została opracowana powszechnie akceptowana i skuteczna metoda leczenia schizofrenii, a koszt różnorodnych oddziaływań terapeutycznych (głównie szpitalnych i farmakologicznych) tylko w Stanach Zjednoczonych wynosi rocznie około 33 miliardów dolarów, (s. 278; według J. Rotrosen'a nawet 40 miliardów dolarów, s. 269). Ze względu na wielotygodniowe lub wielomiesięczne leczenie i częste nawroty choroby pacjenci schizofreniczni zajmują około 25% łóżek szpitalnych i stanowią 40% tzw. pacjentów długoterminowych. Po opuszczeniu szpitala 35% pacjentów schizofrenicznych wraca do niego ponownie w ciągu roku, a 20% – 30% nie reaguje na typowe leczenie antypsychotyczne. Brak oczekiwanych rezultatów i dokuczliwe uboczne efekty powodują u 55% pacjentów opory lub nawet rezygnację z leczenia farmakologicznego.

W. Glazer (s. 278) zauważa, że 70% państwowych funduszy przeznaczonych na leczenie schizofrenii jest kierowanych do szpitali, a tylko 30% na opiekę poza szpitalną, co pośrednio wpływa na stosunkowo często podejmowane przez lekarzy psychiatrów decyzje o konieczności hospitalizowania pacjentów. Koszty leczenia pokrywają wydatki na pobyt pacjenta w szpitalu i ilość oraz rodzaj zastosowanych zabiegów, natomiast nie wiążą się z uzyskiwanymi wynikami. W. Glazer powołuje się w tym miejscu na przykład psychiatrycznej sieci usługowej, istniejącej w Rochester w Nowym Jorku, która obok opieki szpitalnej obejmuje także opiekę poza szpitalną: interwencję kryzysową, pracę z rodziną, pomoc rodzinie opiekującej się pacjentem w domu, ustalanie z pacjentem programu dnia itp.

Ekonomiczne problemy powstają także w związku ze stosowaniem neuroleptyków nowej generacji, np. *clozapine*, ponieważ po wykupieniu i użyciu tego leku trzeba jeszcze zapłacić za laboratoryjne badanie krwi u pacjenta. Jednak bezpośrednie koszty zastosowania leków antypsy-

chotycznych nie przekraczają 10% ogólnych kosztów leczenia i w takiej sytuacji decydujące znaczenie ma ich efektywność, a nie cena. Przez efektywność leku rozumiemy tu względnie krótki czas od podania do jego zadziałania i skuteczność w zapobieganiu nawrotom choroby. W badaniach wykazano, że inny neuroleptyk nowej generacji: *risperidone* jest bardziej efektywny od tradycyjnie używanych neuroleptyków (szybsze obniżenie wyników w PANSS (Skala Syndromu Negatywnego i Pozytywnego), a podawanie *clozapine* pacjentom przez dwa lata jest tańsze o 45 000 dolarów na jednego pacjenta, niż leczenie go innymi lekami (ze względu na krótki pobyt w szpitalu i rzadkie rehospitalizacje).

Na dużą skuteczność *risperidone* wskazują także wyniki badań przeprowadzonych przez J. Davisa (s. 279). Przydzielił on losowo 365 pacjentów schizofrenicznych, maniakalnych, cyklofrenicznych, depresyjnych i znajdujących się w stanie silnego niepokoju (*panic disorder*) do dwóch grup; znaczna poprawa stanu zdrowia nastąpiła u 51% osób otrzymujących *risperidone*, natomiast w grupie otrzymującej *placebo* znaczna poprawa stanu zdrowia nastąpiła tylko u 17% osób. Trzykrotnie lepsze rezultaty uzyskano więc stosując *risperidone*; interesujący poznawczo jest również fakt, że aż 17% pacjentów wyzdrowiało bez aktywnego leczenia farmakologicznego. W innych badaniach dobrano losowo pacjentów do dwóch grup: osobom z pierwszej grupy podawano 6 mg *risperidone* dziennie, a osobom z drugiej grupy 20 mg haloperidolu dziennie. Uzyskano poprawę stanu zdrowia u 90% pacjentów z pierwszej grupy i u 52% z drugiej grupy. Potwierdzono więc empirycznie, że lepsze efekty terapeutyczne daje stosowanie leków nowej generacji, niż leczenie standardowe.

J. Davis i współpracownicy (s. 279), stosując metaanalizę rezultatów leczenia farmakologicznego w medycynie, dochodzą do wniosków pozytywnie wyróżniających psychiatrię. Podają oni dane, że polepszenie stanu zdrowia u pacjentów chorych na raka, w stosunku do których zastosowano chemioterapię, następuje w granicach od 3% do 30% przypadków; u pacjentów kardiologicznych od -263% do 32% przypadków; w sytuacji stosowania antybiotyków od 50% do 109%, natomiast u pacjentów psychiatrycznych leczonych farmakologicznie uzyskują wynik aż 177%. Tak zaskakująco wysoki procent skuteczności le-

czenia farmakologicznego możliwy jest do uzyskania prawdopodobnie poprzez zastosowanie odpowiednich procedur statystycznych, umożliwiających przypisywanie wartości ujemnych, np. wielu zabiegom kardiologicznym.

Materiał na temat schizofrenii, zaprezentowany w analizowanych numerach *The Journal of Clinical Psychiatry*, nie jest więc zbyt spójny; z jednej strony mamy opis choroby o nieznaanej etiologii, w stosunku do której nie opracowano jeszcze skutecznej metody terapeutycznej i która jest poważnym problemem społecznym oraz medycznym, ponieważ powoduje zajęcie przez pacjentów schizofrenicznych 25% wszystkich łóżek szpitalnych, a z drugiej strony jest tylko niegroźną chorobą, której leczenie (w grupie wszystkich innych jednostek psychiatrycznych), daje pozytywne rezultaty, które można wyrazić enigmatyczną liczbą 177%.

Już w latach sześćdziesiątych dwudziestego wieku udowodniono empirycznie, że neurotransmitter dopamina odgrywa ważną rolę w fizjologii centralnego układu nerwowego. T. Svensson i współpracownicy (s. 216) przeprowadzili w latach dziewięćdziesiątych badania, aby sprawdzić jak dopaminowa funkcja komórkowa zmienia się w przypadku schizofrenii. Komórki dopaminowe wytwarzają dwa rodzaje aktywności: toniczną i fazową. Impulsy, które oznaczają napięcie pojedynczych neuronów, tworzą „szum” podstawowy (aktywność toniczną), na bazie którego impulsy z częstotliwością 5, 10, 15 lub 20 na sekundę tworzą sygnał (aktywność fazową). Badacze z grupy T. Svenssona podawali zwierzętom eksperymentalnym fencyclidinę, która wywołuje symptomy podobne do schizofrenicznych i stwierdzili, że dopaminowe komórki zwierząt wykazują zwiększoną aktywność toniczną („szum” podstawowy) i zmniejszoną aktywność fazową. Gdyby zwierzęcy model schizofrenii okazał się prawdziwy w przypadku człowieka, to pozytywne symptomy schizofrenii wiązałyby się ze zwiększoną aktywnością toniczną i zmniejszoną aktywnością fazową w komórkach dopaminowych. W strukturach poznawczych takiego człowieka słabe „sygnały informacyjne” byłyby trudne do rozpoznania w intensywnym „szumie”.

Wcześniej już udowodniono, że motywowanie i uczenie zwierząt eksperymentalnych wywołuje zwiększoną aktywność fazową (sygnałową) w ich przedsynaptycznych komórkach nerwowych. Aby

uczenie się było efektywne, powinno ono przebiegać przy niskim poziomie „szumu”. Postsynaptyczna reakcja komórkowa jest także uzależniona od ilości dopaminy znajdującej się w synapsie: mała ilość tego neurotransmitera powoduje pobudzenie, ale nagłe wydzielenie dużej ilości dopaminy może nawet doprowadzić do zahamowania aktywności komórki postsynaptycznej. Nadmierne przeciążenie stresowe lub informacyjne może więc prowadzić do stuporu lub katatonii hipokinetycznej.

Wiele danych wskazuje na to, że względny brak dopaminergicznych funkcji w płatach czołowych kory mózgowej prowadzi do powstania negatywnych symptomów schizofrenii. N. Andreasen i współpracownicy porównali fizjologię mózgu u ludzi zdrowych psychicznie i u pacjentów, znajdujących się w różnych fazach choroby. Użyli do tego celu tomografii emisji fotonów (SPECT). W początkowej fazie badań uczestnicy rozwiązywali zadanie „Wieża Londynu”, co miało zwiększyć aktywność ich płatów czołowych. W zadaniu tym osoby badane otrzymują trzy plastikowe naczynia z trzema kulkami o różnych kolorach; prawidłowe rozwiązanie polega na przemieszczeniu kulek w odpowiedni sposób przy wykonaniu ograniczonej liczby ruchów i jest względnie trudne do osiągnięcia. W przypadku osób zdrowych psychicznie planowanie kolejnych posunięć przebiega w płacie czołowym i SPECT wyobrażający mózg określonej osoby wskazuje na zwiększoną aktywność płata czołowego. Natomiast u osób chorych na schizofrenię aktywność płata czołowego w czasie rozwiązywania zadania tylko nieznacznie różniła się od aktywności spoczynkowej. W tym miejscu powstaje pytanie: czy nie angażowanie płata czołowego przez pacjentów rozwiązujących trudne zadanie intelektualne jest osiowym objawem schizofrenii, ubocznym efektem leczenia farmakologicznego, czy może wynikiem długotrwałej hospitalizacji? Aby odpowiedzieć na to pytanie badacze porównali wyniki SPECT osiągnięte w czasie rozwiązywania zadania „Wieża Londynu” przez cztery różne grupy osób badanych: (1) osób nie posiadających rozpoznania schizofrenii; (2) schizofreników, u których nie rozpoczęto jeszcze leczenia farmakologicznego; (3) chronicznych schizofreników, którym w celach eksperymentalnych nie podawano leków przez 3 tygodnie i (4) pacjentów leczonych neuroleptykami.

Okazało się, że u pacjentów z grup (2) i (3) nie następuje zwiększenie aktywności w płacie czołowym w czasie rozwiązywania zadania. Dane te sugerują więc, że negatywne objawy schizofrenii, takie jak dezorganizacja intelektualna i apatia, są objawami osiowymi. U pacjentów leczonych neuroleptykami następuje natomiast zwiększenie aktywności w badanym rejonie mózgu w czasie rozwiązywania zadania eksperymentalnego, co wskazuje na odwracalność niektórych objawów negatywnych za pomocą leczenia farmakologicznego. Wyniki tych badań nie są jednak jednoznaczne, ponieważ wiele danych wskazuje na fakt, że długotrwałe leczenie neuroleptyczne nie redukuje symptomów negatywnych.

Inna podstawowa hipoteza, głosząca, że nadmierna aktywność receptorów dopaminowych D_2 prowadzi do wystąpienia objawów schizofrenii, również nie została w pełni potwierdzona. Dysponując neuroleptykami, które oddziałują na te receptory, z nieznanymi przyczyn nie potrafimy zredukować objawów schizofrenii u około 30% pacjentów. Poza tym L. Farde i współpracownicy (s. 218) odnaleźli dużą gęstość receptorów D_2 w peryferyjnych ośrodkach nerwowych (na ich bazie powstają objawy ekstrapiramidowe), natomiast względnie mała gęstość tych receptorów została stwierdzona w płacie czołowym i rejonach skroniowo – limbicznych (a przecież rejony te stanowią bazę pozytywnych i negatywnych objawów schizofrenii). Podawanie względnie skutecznego leku nowej generacji – *clozapine*, prowadzi do jego oddziaływania tylko na od 38% do 63% receptorów D_2 , podczas gdy konwencjonalne, mniej skuteczne neuroleptyki oddziałują na od 70% do 90% receptorów tego typu (sprawdzono stosując tomografię emisji pozytronów; PET). *Clozapine* leczy więc schizofrenię w nietypowy sposób, nie blokując większości receptorów D_2 . U pacjentów leczonych niewielkimi dawkami *clozapine* (125 – 175 mg dziennie) stwierdzono, że lek ten oddziałuje na ponad 80% receptorów serotoniny 5-HT₂. W przypadku podawania konwencjonalnego neuroleptyku – haloperidolu, nie stwierdzono jego wpływu na receptory 5-HT₂ (badania przeprowadzono przy użyciu radiacyjnego [¹¹C]N-metylospiperonu i tomografii emisji pozytronów, PET).

Blokowanie aktywności receptorów typu D nie jest więc konieczne do wyleczenia schizofrenii. Jednak badania prowadzone w oparciu o paradigmat, że zablokowanie receptorów dopamino-

wych musi (!) doprowadzić do ograniczenia lub nawet zlikwidowania objawów schizofrenii, doprowadziło do wyodrębnienia oprócz receptorów D_1 i D_2 , jeszcze D_3 , D_4 i D_5 . Badane są różne kombinacje leków oddziałujących na różne kombinacje tych receptorów

Dopaminowa hipoteza schizofrenii od początku była mało prawdopodobna; wiele tradycyjnych neuroleptyków, np. chlorpromazyna blokuje przecież aktywność receptorów serotoniny 5-HT₂. W badaniach L. Farde'a (s. 219) zastosowano lek *ritanserine*, selektywnie działający na receptory 5-HT₂ i nie oddziałujący na receptory dopaminy D_2 . Lek ten doprowadził u pacjentów do statystycznie istotnie większego poprawienia wyników w Skali Oceny Symptomów Negatywnych, w stosunku do pacjentów otrzymujących neuroleptyki ($p < .05$). W badaniach T. Svenssona wykazano nawet, że *ritanserine* działa przeciwnie do oczekiwań wynikających z dopaminowej hipotezy schizofrenii; nie tylko nie hamuje ilości wydzielanej dopaminy, ale wręcz odwrotnie – zwiększa jej ilość.

Dopiero badania przeprowadzone z użyciem neuroleptyku nowej generacji – *risperidone*, doprowadziły do sformułowania serotoninergiczno – dopaminergicznej koncepcji patofizjologii schizofrenii (SDA). Okazało się, że ten względnie skuteczny lek oddziałuje jednocześnie na receptory dopaminy (redukując głównie objawy pozytywne) i serotoniny (redukując głównie objawy negatywne), przy czym bardziej intensywnie oddziałuje na te drugie receptory. Badania wykazały, że pacjenci otrzymujący 6 mg *risperidone* dziennie przez 4 tygodnie w znacznym stopniu poprawili swoje wyniki w skali Globalne Kliniczne Wrażenie (CGI), a PET wykazał oddziaływanie tego leku na 79% – 81% receptorów D_2 i 86% – 93% receptorów 5-HT₂. Efekty oddziaływania *risperidone* w porównaniu z efektami *clozapine* i konwencjonalnych neuroleptyków przedstawiono w tabeli 1.

Okazało się jednak, że leki nowej generacji, oddziałujące jednocześnie na receptory dopaminergiczne i serotoninergiczne, blokują także aktywność receptorów: alfa₁-adrenergicznych, peptidergicznych i antycholinergicznych. Oddziaływania takie prowadzą do częściowo nieprzewidywalnych efektów ubocznych, np. agranulocytozy, czy hiponapięcia mięśniowego.

Tabela 1

Procent dwóch rodzajów receptorów neurotransmiterów, na które oddziałują trzy rodzaje leczenia antypsychotycznego

Rodzaj leku	Procent receptorów	
	Receptory D	Receptory 5-HT
Neuroleptyki	od 70% do 90%	nieistotny
Clozapine	od 20% do 63%	> 80%
Risperidone	od 79% do 81%	od 86% do 93%
	antagonista receptora D (risperidone) (haloperidol)	antagonista receptora 5-HT (risperidone) (clozapine)
	układ limbiczny (redukowanie objawów pozytywnych)	kora przedczołowa (redukowanie objawów negatywnych)

J. Rotrosen (s. 221) uważa więc, że rozwój nowych leków antypsychotycznych powinien być ukierunkowany na trzy główne cele:

1. Rozszerzenie spektrum oddziaływania, aby leczyć objawy negatywne i przeciwdziałać powstawaniu choroby chronicznej, pogorszeniu stanu zdrowia lub demencji (na obecnym etapie rozwoju psychofarmakologii szerokie spektrum działania wiąże się jednak z dużą ilością różnorodnych objawów ubocznych – przyp. G.Z.).

2. Zmniejszenie ilości i uciążliwości objawów ubocznych, bez ryzyka objawów pozapiramidowych, późnych dyskinez, spowolnienia, czy autonomicznych efektów ubocznych (rozszerzenie spektrum działania, proponowane w punkcie 1, prowadzi jednak do takich efektów – przyp. G.Z.).

3. Badanie mechanizmów działania leków, aby oddziaływanie takie ukierunkowane było na patofizjologię choroby (ciągle jeszcze nieznaną – przyp. G.Z.), w mniejszym stopniu skoncentrowane na blokowaniu receptorów dopaminergicznych i dążące do większej selektywności w wyborze podrodzajów receptorów. Droga do pełnego, farmakologicznego wyleczenia schizofrenii wydaje się więc jeszcze daleka.

R. Borison, D. Pickar i in. (s. 270) opracowali kryteria „idealnej” farmakoterapii antypsychotycznej:

- efektywna w stosunku do symptomów pozytywnych i negatywnych;
- efektywna w przypadku pacjentów, u których schizofrenia jest oporna na inne rodzaje leczenia;

– usprawniająca funkcjonowanie społeczne i zawodowe;

– charakteryzująca się niskim ryzykiem wystąpienia objawów ubocznych, szczególnie pozapiramidowych;

– charakteryzująca się niskim ryzykiem możliwych komplikacji, takich jak złośliwy (*malignant*) syndrom neuroleptyczny, zaburzenia biochemiczne i hematologiczne;

– charakteryzująca się niskim ryzykiem wystąpienia bierności i otyłości, które zmniejszają motywację pacjentów do danego rodzaju terapii;

– prosta w użyciu.

Porównywanie cech aktualnie istniejących leków z „idealnymi” kryteriami umożliwia ich ciągłe ulepszanie.

Zwrócenie szczególnej uwagi na negatywne symptomy schizofrenii zaowocowało opracowaniem Skali Oceny Negatywnych Symptomów (SANS), która umożliwia pomiar i dokumentację tych symptomów. N. Andreasen uważa, że taka obiektywna skala zwiększa trafność oceny symptomów negatywnych, ponieważ pozwala na wyszczególnienie pojedynczych komponentów złożonych symptomów. Klinicyści mogą na podstawie tej skali szacować stopień emocjonalne oceniając niezmienną się ekspresję twarzy, zmniejszenie ilości zachowań spontanicznych, ubóstwo ekspresyjnych gestów, słaby kontakt wzrokowy i brak modulacji głosu. Na alogię składają się: ubogie słownictwo pod względem jakościowym i ilościowym, zwiększony czas reakcji i ogólne zahamowanie. Brak motywacji do działania może być diagnozowany na podstawie zaniedbanego wyglądu, braku troski o higienę i brak napędu życiowego.

Po ustaleniu zakresu objawów negatywnych konieczne staje się dotarcie do ich przyczyn. Jeżeli symptomy te są pierwotne i stanowią integralną część choroby, to trzeba wybrać odpowiedni sposób ich leczenia, ponieważ tradycyjne neuroleptyki są w takich przypadkach mało skuteczne. Jeżeli negatywne symptomy są wtórne w stosunku do depresji, pozapiramidowych efektów ubocznych, ostrych objawów pozytywnych, czy innych przyczyn, to należy również leczyć je adekwatnie do ustalonych przyczyn. W przypadku kiedy np. negatywne symptomy są wtórne w stosunku do depresji, to z reguły skuteczne jest podawanie środków antydepresyjnych.

W kontekście powyższych rozważań ważne miejsce zajmuje składająca się z 30 pozycji Skala Syndromu Pozytywnego i Negatywnego (PANSS), opracowana przez L. A. Oplera i in. (1992). Jej podstawowym celem jest niezależne badanie syndromów: pozytywnego oraz negatywnego i ocena działania nowych leków na te syndromy. PANSS składa się z 18-pozycyjnej, Krótkiej Skali Ocen Psychiatrycznych (BPRS), mierzącej takie symptomy negatywne, jak: wycofanie emocjonalne, opóźnienie motoryczne i stępiony afekt. 12 pozostałych pozycji PANSS pochodzi z Listy Stopni Psychopatologii (PRS), odnoszących się do zaburzeń emocjonalnych, poznawczych i społecznych.

Różne kombinacje tych 18 i 12 pozycji tworzą podskale PANSS, opisujące symptomy pozytywne i negatywne. Podskala pozytywna składa się z siedmiu pozycji: „urojenia”, „dezorganizacja konceptualna”, „zachowanie halucynacyjne”, „pobudzenie”, „pretensjonalność”, „podejrzliwość” i „wrogość”. Podobnie podskala PANSS, opisująca symptomy negatywne, składa się z siedmiu pozycji: „wycofanie emocjonalne” plus „płytki kontakt”, „pasywne/apatyczne, społeczne wycofanie”, „trudności w myśleniu abstrakcyjnym”, „brak spontaniczności”, „brak płynności konwersacji” i „myślenie stereotypowe”.

Podskala ogólnej psychopatologii PANSS składa się z 16 pozycji (pierwsze 10 pochodzi z BPRS): koncentracja somatyczna, lęk, poczucie winy, napięcie, manieryzmy i pozy, depresja, opóźnienie motoryczne, brak współpracy, niezwykle treści myślowe i dezorientacja; pozostałe pozycje to: rozproszona uwaga, brak wglądu i adekwatnego sądu, zaburzenia motywacji, słaba kontrola popędów, zaabsorbowanie i aktywne społeczne unikanie.

Występowanie poszczególnych symptomów PANSS jest oceniane na skali siedmiostopniowej, gdzie 1 oznacza brak objawu, a 7 jego ekstremalne nasilenie. PANSS umożliwia niezależną ocenę symptomów pozytywnych, negatywnych i ogólnej psychopatologii.

Wyniki uzyskane przy pomocy PANSS porównano z wynikami uzyskanymi przy pomocy Inwentarza Objawów Neurologicznych (NSI). Zbadano 28 pacjentów chorych na schizofrenię. Uzyskano jedną korelację istotną statystycznie - syndrom negatywny z uszkodzeniem okolic przedczołowych ($r = .40$; $p < .05$). A. E. Merriam i in. (1990) zinterpretowali ten wynik, jako potwier-

dający hipotezę, że zaburzenie w okolicy przedczołowej jest związane z negatywnymi symptomami schizofrenii.

Interesujące wyniki badań przedstawili też M.F. Murphy i M.D. Moller (1993). W badaniach wykorzystali oni Narzędzie Mollera-Murphy'ego do Oceny Opanowywania Symptomów (*Moller-Murphy Symptom Management Assessment Tool*; MM-SMAT). Okazało się, że pacjenci, którzy brali leki stosownie do zaleceń lekarza, statystycznie istotnie rzadziej ($p < .05$) mieli problemy z: opanowaniem lęku; ubocznym działaniem leków; nawykiem brania leków; polekowym odczuciem, że „ciało staje się dziwne” i samowolnym używaniem innych substancji. Pacjenci tacy twierdzili też, że leki „pomagają im w lepszym funkcjonowaniu”, chętniej korzystali z opieki medycznej i używali większej ilości sposobów opanowywania symptomów. Jednak grupa ważnych czynników (może najważniejszych) nie różnicowała na poziomie istotnym statystycznie ($p > .05$) pacjentów biorących leki stosownie do zaleceń lekarza od tych, którzy nie brali leków stosownie do zaleceń lekarza. Czynnikiem tymi były: depresja, psychoza i poczucie bezradności w kierowaniu chorobą.

N. Schooler (s. 270) uważa, że leczenie pierwszego kryzysu schizofrenicznego jest trudne. Klinicysta musi sobie poradzić z objawami pozytywnymi, ponieważ halucynacje i urojenia powodują u pacjenta silne cierpienie. Z drugiej jednak strony podawanie zbyt dużych dawek leków może powodować u pacjentów dokuczliwe objawy uboczne, co zniechęca ich do dalszego leczenia. Wobec powyższego zminimalizowanie objawów ubocznych może być szczególnie ważnym celem terapii pierwszego epizodu schizofrenii.

L. Ereshefsky (s. 270) przedstawił algorytm farmakologicznego leczenia schizofrenii. Po pierwsze, pacjent prezentujący ostre objawy powinien być leczony przez 1 do 2 tygodni (1 do 2 miesięcy w przypadku schizofrenii chronicznej) lekami antypsychotycznymi. Kiedy leczenie w ciągu takiego czasu okaże się nieskuteczne, należy ponownie zastanowić się nad diagnozą pacjenta. Niezwykle ważne jest też podawanie takich dawek leków, które nie powodują objawów ubocznych (w przypadku konwencjonalnego leczenia jest to trudne, ponieważ zakres skuteczności i wywoływania efektów ubocznych jest ze sobą ściśle powiązany). W przypadku pacjentów chronicznych

konieczne jest przeanalizowanie ich reakcji na dotychczasowe rodzaje leczenia. Kiedy w obrazie choroby dominują objawy negatywne, należy zdecydować się na podawanie leków nowej generacji, np. *clozapine* i *risperidone* oraz ograniczyć stosowanie tradycyjnego haloperidolu i chlorpromazyny. W przypadku innych pacjentów farmakoterapia może być ukierunkowana na redukcję zachowań agresywnych, czy paranoidalnego oderwania od rzeczywistości. Redukcja objawów ubocznych może również być podstawowym celem terapii. W każdym z powyższych przypadków ważne jest ustalenie poziomu, poniżej którego możemy stwierdzić zaostrzenie się symptomów, a powyżej którego stwierdzimy już występowanie zdrowych zachowań.

Neuroleptyki przeciwdziałają patologii dopaminergicznych funkcji w okolicach limbicznych i korowych, ale także oddziałują na dopaminergiczne połączenia w peryferyjnych ośrodkach. Doprowadzają w taki sposób do objawów pozapiramidowych, przypominających symptomy choroby Parkinsona. Prawdopodobieństwo wystąpienia objawów pozapiramidowych wzrasta proporcjonalnie do długości leczenia i obejmuje nawet do 60% pacjentów (s. 271). Między symptomami pozapiramidowymi, a objawami choroby Parkinsona istnieją jednak istotne różnice (por. Bellak i in., 1987). Przedstawiono je w tabeli 2.

Tabela 2
Porównanie patofizjologii w schizofrenii i chorobie Parkinsona

	Schizofrenia	Choroba Parkinsona
Początek	Wiek dorastania	Późny wiek dorosły
Objawy	Negatywne, pozytywne; deficyty poznawcze	Deficyty motoryczne; negatywne, poznawcze
Lokalizacja anatomiczna	Drogi limbiczne, system korowy	Ośrodki peryferyjne
Neurochemia	Dopamina w korze przedczołowej i czołowej	Dopamina w substancji szarej
Zaburzenia	W systemie limbiczno-korowym (neurony A10)	Ośrodki peryferyjne i korowe (A9)

D. Pickar (s. 276) uważa, że zachorowanie na schizofrenię nie oznacza konieczności brania leków antypsychotycznych przez całe życie. Często, paradoksalnie, przerwanie podawania neuroleptyków motywuje pacjenta do ich przyjmowania; dzieje się tak w sytuacji, kiedy odstawienie leków powoduje u pacjenta gwałtowną dekomensację psychotyczną i subiektywne poczucie cier-

pienia. Pacjent przekonuje się wtedy, że przyjmowanie leków zmniejsza jego subiektywne poczucie cierpienia. Z punktu widzenia psychiatry gwałtowna dekomensacja psychotyczna oznacza, że pacjent znajduje się ciągle w ostrej fazie choroby, która była tylko przytłumiona przez neuroleptyki.

Po odstawieniu leków antypsychotycznych może także nastąpić okres braku symptomów choroby. Wnioskujemy w takiej sytuacji, że neuroleptyki korzystnie oddziaływały na proces chorobowy, ale niestety, nawrót choroby po okresie remisji jest nieunikniony lub prawdopodobny.

D. Pickar uwzględnia też taką sytuację, że od momentu odstawienia leków nastąpi trwałe polepszenie (*sustained improvement*). To niezwykle optymistyczne stwierdzenie autor pozostawia jednak bez żadnego komentarza. Z niecierpliwością oczekiwany przez wszystkich psychiatrów na świecie pozytywny wynik leczenia schizofrenii został potraktowany, jak mało istotna wzmianka. Prawdopodobnie więc takie trwałe polepszenie jest niezwykle rzadkie. Poza tym jest ono trudne do zinterpretowania, ponieważ w takiej sytuacji mamy do czynienia z wyleczeniem nieznanego przyczyny. Nie można więc takiego przypadku opisać w sposób obiektywny, który umożliwiłby identyczne, skuteczne postępowanie innym lekarzom w podobnych przypadkach. Istnieje też poważne ryzyko, że w sytuacji całkowitego wyleczenia pacjentowi po prostu postawiono błędną diagnozę. Np. przejściowy epizod psychotyczny mógł być leczony jako schizofrenia, ale opisywanie takiej ewentualnej pomyłki nie podnosi prestiżu lekarza psychiatry, który postawił błędną diagnozę. Możliwe jest także, że schizofrenia niekiedy mija samoistnie, ale hipoteza taka jest niezgodna z powszechnie przyjętymi poglądami.

Obok problemu braku skuteczności zastosowanego leku, może wystąpić także konieczność zastąpienia podawanego leku przez inny, ze względu na pojawienie się uciążliwych objawów ubocznych. W wyborze odpowiedniego środka pomocniczego mogą być dane przedstawione w tabeli 3.

Przechodzenie od zastosowania jednego leku antypsychotycznego do podawania drugiego, wymaga odpowiedniego dozowania tych środków, z uwzględnieniem możliwości czasowego zrezygnowania z farmakoterapii.

Tabela 3

Prawdopodobieństwo powodowania określonych efektów ubocznych przez różne klasy leków antypsychotycznych

Efekty uboczne	Leki standardowe	Clozapine	Risperidone	Olanzapine	Sertindole
Parkinsonizm	15%-20%	niskie	1%-4%	niskie	niskie
Akatzja	15%-75%	niskie	niskie	niskie	niskie
Bierność	średnie/ wysokie	wysokie/ średnie	niskie	niskie	niskie
Późne dyskinezy	10%-45%	niskie	?	?	?
Agranulocytoza	.01%-1%	wysokie	brak	?	?
Złośliwy syndrom neuroleptyczny	< 1%	niskie	?	?	?

D. Pickar (s. 276) twierdzi, że przechodzenie od *clozapine* do *risperidone* jest szczególnie skomplikowanym procesem. Proponuje on bardzo powolne zmniejszanie dawki leku odstawianego i obserwowanie dekompensacji, a następnie powolne zwiększanie dawki drugiego leku. W takiej sytuacji do optymalnej dawki *risperidone* (6 mg dziennie) należy dochodzić w ciągu 7 – 10 dni; w każdej innej sytuacji wystarczają zwykle 3 dni. *Risperidone* jest z reguły skuteczny w likwidowaniu pierwotnych, negatywnych objawów schizofrenii, ale nie wtórnych. Te drugie mogą być wynikiem depresji, psychozy schizoafektywnej, nerwicy, zaburzenia osobowości, uszkodzenia mózgu, przedawkowania leków, parkinsonizmu i instytucjonalizmu. Pierwotne objawy jest bardzo trudno odróżnić od wtórnych, szczególnie w przypadku depresji i parkinsonizmu (akinezyj).

N. Schooler (s. 277) uważa, że celem terapii schizofrenii jest zachowanie ciągłości między wyleczeniem ostrego ataku psychozy, zapobieganiem ponownemu wystąpieniu takiego ataku w przyszłości i polepszeniem jakości życia pacjenta oraz jego zdolności funkcjonowania w społeczeństwie. Cel taki możliwy jest do osiągnięcia poprzez skoordynowanie farmakoterapii z oddziaływaniami psychospołecznymi. W tym miejscu ponownie następuje odwołanie się do wyników badań, w których 1068 pacjentów schizofrenicznych otrzymywało placebo i u 65% tych pacjentów nastąpiło gwałtowne pogorszenie stanu psychicznego, natomiast 2127 innych schizofreników otrzymywało neuroleptyki i gwałtowne pogorszenie się ich stanu psychicznego nastąpiło tylko w 30% przypadków. Leki były podawane przez okres ponad jednego miesiąca. Przewaga aktywnego leczenia

antypsychotycznego nad jego brakiem nie budzi jednak wątpliwości; nie ma sensu udowadniać oczywistych faktów. Niezwykle trudno jest natomiast zinterpretować inny fakt empiryczny; jak to jest możliwe, że u 35% (100% – 65%) schizofreników nie leczonych neuroleptykami nie nastąpiło gwałtowne pogorszenie się stanu psychicznego? Czyżby możliwe było leczenie 35% pacjentów schizofrenicznych bez podawania leków? Ciągłe warto pamiętać też o tym, że leczenie neuroleptykami aż 30% pacjentów schizofrenicznych jest nieskuteczne (por. np. Davis, 1975).

ELEMENTY PSYCHOTERAPII SCHIZOFRENII

W analizowanym materiale podkreślony zostaje fakt, że terapia rodziny zwiększa efektywność farmakoterapii, kiedy realizuje następujące cele:

- zmniejsza stres członków rodziny pacjenta schizofrenicznego,
- zmniejsza gwałtowność i napięcie w stosunkach rodzinnych,
- zwiększa rodzinne umiejętności komunikowania się,
- zwiększa umiejętność rozwiązywania problemów i skuteczność działania, które są następnie przenoszone na sytuacje występujące poza sesjami terapeutycznymi,
- zwiększa rozumienie i akceptację schizofrenii,
- ułatwia efektywne kontrolowanie symptomów i trudnych zachowań w codziennym życiu.

Terapia rodziny okazała się też bardziej skuteczna, niż terapia indywidualna. Pacjenci uczestniczący w terapii rodziny rzadziej ponownie wchodzili w ostrą fazę psychozy, prezentowali mniej negatywnych symptomów i potrzebowali mniejszych dawek neuroleptyków, niż pacjenci uczestniczący w terapii indywidualnej (Falloon i in., 1985). Przewagę terapii rodziny nad indywidualnym treningiem umiejętności społecznych potwierdziły też inne badania (Hogarty i in., 1991). W badaniach tych pacjenci schizofreniczni zostali podzieleni na trzy grupy: (1) leczonych tylko farmakologicznie, (2) farmakologicznie + terapia rodziny, (3) farmakologicznie + trening umiejętności społecznych. Porównywano efektywność tych trzech rodzajów leczenia przez dwa lata. Po pierwszym roku leczenia nastąpił nawrót choroby u 40% pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie (grupa 1) i 20% w grupie 2 oraz 20%

w grupie 3. Natomiast po dwóch latach leczenia nastąpił nawrót choroby u 50% pacjentów leczonych farmakologicznie + indywidualny trening umiejętności społecznych (grupa 3) i tylko u 29% pacjentów leczonych farmakologicznie + terapia rodziny (grupa 2).

Bardzo prawdopodobna jest więc hipoteza, że pacjent jest najsłabszym ogniwem w schizofrenicznej rodzinie i wobec tego jego skuteczne leczenie staje się możliwe tylko w sytuacji psychoterapii całej rodziny. Leki – tak jak dotychczas – będzie otrzymywał wyłącznie pacjent, ponieważ tylko on w pełni prezentuje objawy, które są diagnozowane, jako schizofrenia.

LITERATURA

- Bellak, L., Kay, S.R., Opler, L.A. (1987). Attention deficit disorder psychosis as a diagnostic category, *Psychiatr. Dev.*, 5, 239-263.
- Crow, T.J. (1980). Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *BMJ*, 280, 66-68.
- Davis, J.M. (1975). Overview: maintenance therapy in psychiatry, I: schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 132, 1237-1245.
- Falloon, I. R. H., Boyd, J.L., McGill, C.W. i in. (1985). Family management in the prevention of morbidity of schizophrenia: clinical outcome of a two-year longitudinal study, *Arch. Gen. Psychiatry*, 42, 887-896.
- Hogarty, G.E., Anderson, C.M., Reiss, D.J. i in. (1991). Family psychoeducation, social skills training, and maintenance chemotherapy in the aftercare treatment of schizophrenia, *Arch. Gen. Psychiatry*, 48, 340-347.
- Journal of Clinical Psychiatry*, 1995, 5, 214 - 225; 6, 269-280.
- Laing, R.D., Esterson, A.E. (1964). *Sanity, Madness and Family*. London: Tavistock Publications.
- Merriam, A.E., Kay, S.R., Opler, L.A. i in. (1990). Neurological signs and the positive-negative dimension in schizophrenia, *Biol. Psychiatry*, 28, 181-192.
- Murphy, M.F., Moller, M.D. (1993). Relapse management in neurobiological disorders: the Moller-Murphy Symptom Management Assessment Tool. *Arch. Psychiatr. Nurs.*, 7, 226-235.
- Opler, L.A., Kay, S.R., Fiszbein, A. (1992). *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Manual*. Toronto, Ontario, Canada: Multi-Health Systems;
- Strauss, J.S., Carpenter, W.T.Jr., Bartko, J.J. (1974). The diagnosis and understanding of schizophrenia, III: speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophr. Bull.*, 11, 61-76.
- Zalewski, G. (1994). *Psychologiczna analiza obłądu*. Białystok: Dział Wydawnictw Filii UW.