

Psychometryczna weryfikacja tzw. defektu schizofrenicznego w świetle koncepcji objawów negatywnych i pozytywnych schizofrenii*

Psychometric verification of the so-called "schizophrenic defect state" in terms of the positive and negative schizophrenic symptoms concept

MARIA LINKA

Z Katedry i Kliniki Psychiatrii AM w Bydgoszczy

STRESZCZENIE. *W celu określenia czym w świetle koncepcji rozróżnienia objawów negatywnych i pozytywnych może być tzw. "defekt schizofreniczny", zbadano 53 chorych z rozpoznaniem zweryfikowanym przy pomocy DSM-III-R. Wykorzystano skale kliniczne (BPRS, skalę depresji wg Hamiltona oraz skale objawów negatywnych [SANS] i pozytywnych [SAPS] wg Andreasen), informacje z badania klinicznego oraz wskaźniki z badania EEG i test hamowania deksametazonem. Analiza wyników pozwala autorce na powiązanie "defektu" z negatywnym wymiarem choroby oraz na wskazanie pewnych zależności pomiędzy objawami negatywnymi a niektórymi z analizowanych zmiennych klinicznych. (red.)*

SUMMARY. *In order to determine the so-called "schizophrenic defect" in terms of the concept distinguishing positive and negative schizophrenic symptoms, 53 patients diagnosed by the DSM-III-R criteria were examined using clinical scales (BPRS, the Hamilton Depression Scale, scales of negative [SANS] and positive [SAPS] symptoms by Andreasen, as well as data from the clinical examination, EEG records, and the dexamethasone inhibition test results. Research findings allow to associate the "defect" with the negative dimension of the disease, and suggest some relationship between negative symptoms and some of the clinical variables under study (Eds.)*

Słowa kluczowe: schizofrenia / objawy negatywne / defekt schizofreniczny / EEG / test hamowania deksametazonem

Key words: schizophrenia / negative symptoms / schizophrenic defect state / EEG / dexamethasone inhibition test

Fenomen psychopatologiczny, kryjący się pod nazwą "schizofrenia", przysparza wielu cierpień chorym, budzi lęk społeczeństwa, a dla badaczy stanowi wciąż nie rozwiązana zagadkę. Mimo wielkiej liczby odkryć i koncepcji, istota zaburzeń schizofrenicznych pozostaje niezgłębiona. Wyrazem fatalistycznych postaw w stosunku do schizofrenii jest m. in. pojęcie "defektu schizofrenicznego". W

powszechnym rozumieniu pojęcie to oznacza trwały, nieodwracalny ubytek psychiczny, klinicznie odpowiadający kraepelinowskiej "dementia praecox" albo objawom fundamentalnym schizofrenii w ujęciu E. Bleulera, najczęściej utożsamiany z niekorzystną długoterminową prognozą choroby.

Pewną szansę uzgodnienia kontrowersji nagromadzonych wokół schizofrenii stanowią

* Streszczenie rozprawy doktorskiej (promotor: Prof Janusz Rybakowski), obronionej przed Radą Naukową AM w Bydgoszczy, w czerwcu 1993r.

próby podziału jej objawów na negatywne i pozytywne, zainicjowane w Anglii przez Timothy Crowa (10, 11), a w USA przez Nancy Andreasen (2, 3). Koncepcja objawów negatywnych i pozytywnych schizofrenii zakłada obecność dwóch wymiarów choroby.

W obrazie klinicznym wymiaru negatywnego dominują objawy ubytkowe. Badania za pomocą różnych technik wykazały związek tych objawów ze zmianami strukturalnymi ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza w obrębie płatów czołowych, skroniowych i jąder podstawy (3, 10, 11, 32) oraz cechami ubytkowymi w testach neuropsychologicznych (15). Leczenie neuroleptyczne objawów ubytkowych jest zazwyczaj mało skuteczne, a prognoza długoterminowa raczej niekorzystna.

Wymiar pozytywny klinicznie wyraża obecność objawów wytwórczych takich jak omamy i urojenia. U ich podłoża leżą prawdopodobnie zmiany biochemiczne, głównie w postaci nadczynności dopaminergicznej (9, 21, 28, 30). Leczenie neuroleptyczne przynosi tutaj wyraźną poprawę, niekiedy pozwalającą na dobre funkcjonowanie przez dłuższy okres.

W świetle powyższej koncepcji można przyjąć założenie, że defekt schizofreniczny stanowi wymiar negatywny choroby.

CEL PRACY

Dla zbadania tej hipotezy sformułowano następujące cele:

1. określenie psychometrycznego wymiaru "defektu schizofrenicznego" w świetle koncepcji objawów negatywnych i pozytywnych schizofrenii,
2. przeprowadzenie analizy "defektu schizofrenicznego" w aspekcie psychometrycznym, klinicznym i w odniesieniu do wybranych badań pracownianych.

BADANI PACJENCI

Badaniem objęto 53 chorych z rozpoznaniem schizofrenii wg kryteriów DSM-III-R, hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii Akademii Medycznej w Bydgoszczy w latach

1985-1989. W grupie tej było 32 mężczyzn w wieku 18-39 lat (średnio 26 ± 6 lat) i 21 kobiet w wieku 16 - 51 lat (średnio 32 ± 12 lat).

METODY

Ocena psychometryczna

Oceny psychometrycznej dokonywano w okresie nasilenia objawów chorobowych, przed rozpoczęciem leczenia i w okresie poprawy klinicznej na podtrzymujących dawkach leków. Zastosowano następujące skale psychometryczne:

1. Skala BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) 18-punktowa w modyfikacji Becha i wsp. (6, 24, 25),
2. Skala Hamiltona (*Hamilton Depression Scale*) 17-punktowa (17),
3. Skala SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*) (1), obejmująca 20 objawów ubytkowych, wchodzących w skład 5 grup: bladeść afektywna, alogia (zubożenie myślenia), awolucja, anhedonia-asocjalność i zaburzenia uwagi,
4. Skala SAPS (*Scale for the Assessment of Positive Symptoms*) (4), zawierająca 30 objawów wytwórczych, składających się na 4 grupy: halucynacje, urojenia, dziwaczne zachowania i formalne wytwórcze zaburzenia myślenia.

Badania kliniczne

Obciążenie dziedziczne chorobą psychiczną. Obciążenie takie odnotowano u 13 osób (24%), w tym I stopnia u 8 osób; II stopnia u 5 osób.

Czas trwania choroby i liczba hospitalizacji. Czas choroby wahał się od 2 miesięcy do 16 lat; średnio nieco powyżej 5 lat (63 miesiące). Hospitalizowanych po raz pierwszy było 21 osób, po raz drugi - 12, liczba hospitalizacji pozostałych osób wahała się od 3 do 16.

Badania eksperymentalne

1. EEG - badanie to wykonywano przed rozpoczęciem leczenia.

Tablica 1. Punkty BPRS o najwyższej korelacji z globalną punktacją SANS

Punkt	Nazwa	Wsp. korelacji	p
16	stępienie uczuciowe	0.72	<0.001
13	zahamowanie	0.69	<0.001
3	wyobcowanie uczuciowe (autyzm)	0.65	<0.002
14	brak współpracy * z badającym	0.61	<0.005

* p. uwaga w tekście

2. Test hamowania deksametazonem wykonywano metodą Carolla (8), przed rozpoczęciem leczenia, a u części osób, również po kuracji neuroleptycznej. Pierwszego dnia stężenie kortyzolu oznaczano o godzinie 16.00, a o 23.00 podawano 1 mg deksametazonu. Następnego dnia badano stężenie kortyzolu po 17 i 24 godzinach od podania deksametazonu. Stężenie kortyzolu po 17 i/lub 24 godzinach wyższe niż 5 g/ml oznacza wynik patologiczny (nonsupresję). Poziom kortyzolu oznaczano metodą pomiaru polaryzacji immunofluorescencji FPIA (system TDX firmy Abbot).

Analiza statystyczna

Wykorzystano testy nieparametryczne: test Manna-Whitney'a - dla danych niezależnych i test Wilcoxon dla danych powiązanych

(przed i po leczeniu) oraz współczynnik korelacji Spearmana.

WYNIKI

Korelacja między punktami skali BPRS i globalną punktacją skal SANS i SAPS w okresie nasilenia objawów chorobowych

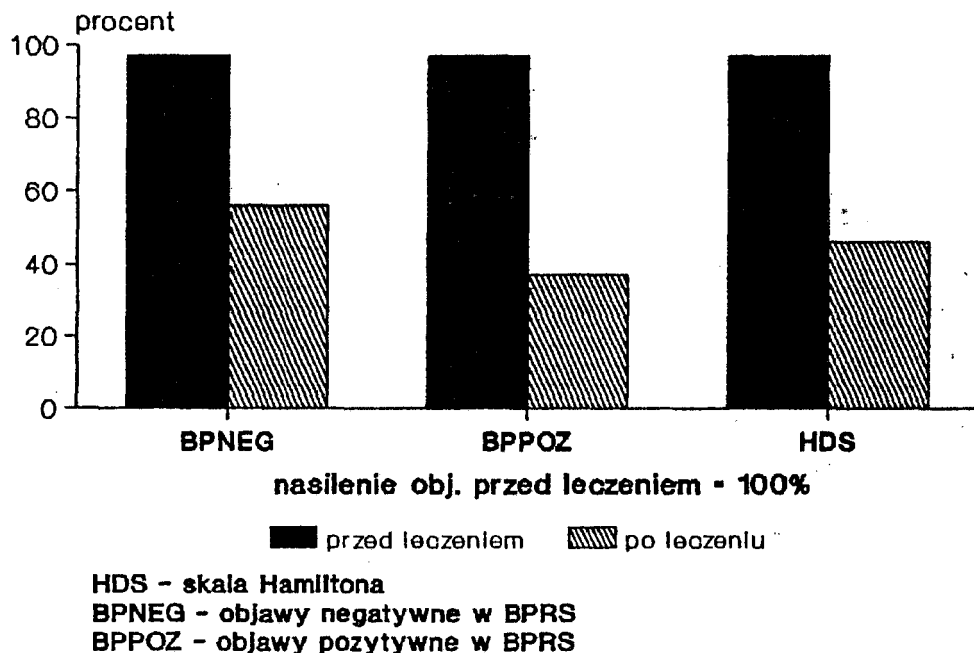
W tabelach 1 i 2 przedstawiono objawy skali BPRS wykazujące wysoką korelację (wsp. korelacji $p < 0.50$) ze skalami SANS i SAPS.

Na podstawie uzyskanych wyników przyjęto, że wymiar negatywny schizofrenii w skali BPRS określają: autyzm, zahamowanie psychoruchowe i błądliwość afektywna, a wymiar pozytywny: dezorganizacja procesów myślenia, zmanierowanie ruchowe, treści wielkościowe, podejrzliwość, omamy, niezwykle treści myślenia i podniecenie. Punkt "brak

Tablica 2. Punkty BPRS o najwyższej korelacji z globalną punktacją SAPS

Punkt	Nazwa	Wsp. korelacji	p
15	niezwykle treści myślenia	0.79	<0.001
7	zmanierowanie ruchowe	0.79	<0.001
12	omamy	0.72	<0.001
8	treści wielkościowe	0.64	<0.002
11	podejrzliwość	0.57	<0.01
4	dezorganizacja procesów myślenia	0.57	<0.01
17	podniecenie	0.56	<0.01
14	brak współpracy * z badającym	0.55	<0.02

* p. uwaga w tekście



Rys. 1. Procentowa redukcja nasilenia objawów w podskalach skali BPRS oraz w skali Hamiltona

współpracy z badającym" wyłączone ze względu na jego niespecyficzność (wysoka korelacja zarówno z SANS jak i z SAPS).

Objawy negatywne i pozytywne schizofrenii w okresie zaostrzenia objawów chorobowych i po leczeniu (analiza psychometryczna za pomocą skali BPRS i skali Hamiltona)

Jak widać na rycinie 1, wszystkie objawy psychopatologiczne schizofrenii uległy redukcji po leczeniu. W największym stopniu dotyczyło to objawów pozytywnych (56%), dalej depresyjnych (46%), a w ostatniej kolejności objawów negatywnych (37%).

Pomiędzy zespołem objawów ubytkowych a zespołem objawów wytwórczych schizofrenii stwierdzono wyraźną współzależność zarówno w okresie zaostrzenia choroby jak i w stanie poprawy, co ilustruje rycina 2.

Nasilenie objawów depresyjnych u badanych chorych wykazywało korelację z objawami ubytkowymi, bardzo wysoką w okresie

remisji (współczynnik korelacji przekraczał wartość 0.70).

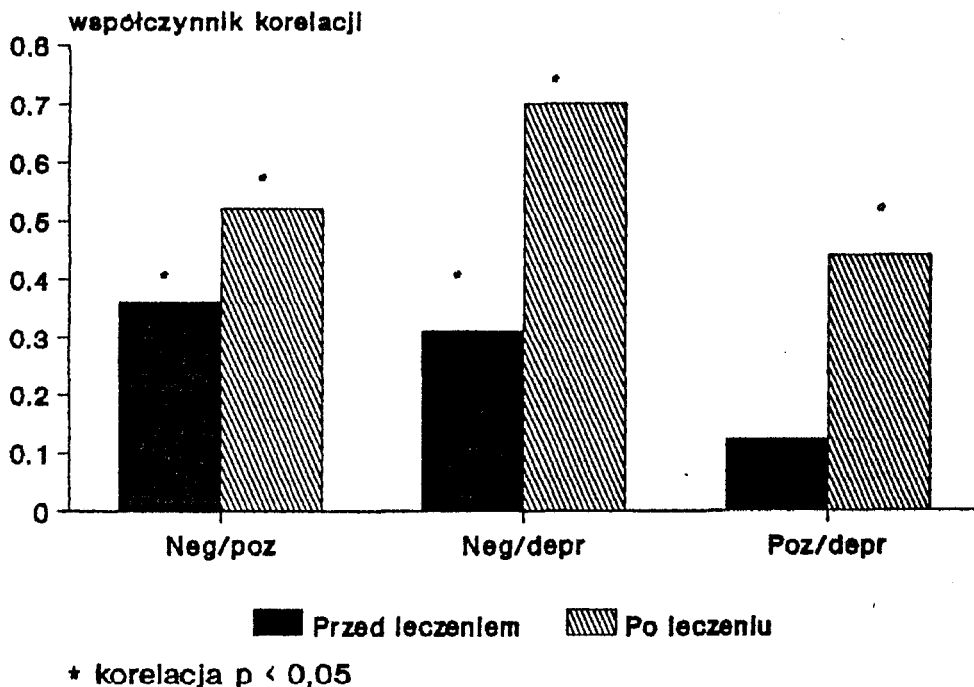
Objawy negatywne i pozytywne schizofrenii a wybrane parametry kliniczne

Nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących nasilenia objawów negatywnych i pozytywnych w zależności od płci, obciążenia rodzinnego schizofrenią oraz liczby dotychczasowych hospitalizacji.

W okresie zaostrzenia choroby stwierdzono większe nasilenie objawów negatywnych w stosunku do pozytywnych u chorych młodszych. W okresie remisji zarówno nasilenie psychopatologii ubytkowej jak i wytwórczej było większe u osób z dłuższym czasem trwania choroby.

Objawy negatywne i pozytywne schizofrenii a wyniki EEG i testu DST

Nie stwierdzono różnic pomiędzy wynikami EEG a nasileniem psychopatologii ubytko-



Rys. 2. Korelacje punktacji objawów negatywnych, pozytywnych i depresyjnych w ostrej fazie schizofrenii i w okresie poprawy

wej i wytwórczej zarówno w okresie zaostrezenia choroby, jak i po leczeniu.

Patologiczny wynik DST stwierdzono u 29% badanych w okresie zaostrezenia choroby. Nie wykazano różnic w nasileniu objawów pozytywnych, negatywnych ani depresyjnych u osób z prawidłowym i patologicznym wynikiem DST.

W okresie remisji stwierdzono istotne obniżenie poziomów kortyzolu przed podaniem deksametazonu, po 17 i po 24 godzinach, w porównaniu z okresem zaostrezenia. Stwierdzono również korelację między redukcją wyjściowego poziomu kortyzolu a redukcją globalnego nasilenia psychopatologii.

OMÓWIENIE

Oznaczenie korelacji poszczególnych punktów skali BPRS z globalną punktacją skali SANS pozwoliło na określenie wymiaru nega-

tywnego schizofrenii przez zespół objawów: autyzm, zahamowanie psychoruchowe i błądź afektywna. Triada ta wymieniana jest w literaturze jako podskala BPRS "withdrawal-retardation" (33).

Jakkolwiek objawy ubytkowe ulegają pewnej redukcji po leczeniu, korzystny rezultat farmakoterapii dotyczy w większym stopniu objawów produktywnych.

Współzależność pomiędzy zespołem objawów ubytkowych a zespołem objawów wytwórczych schizofrenii, stwierdzona także przez Grzywę (16), przeczy pogładowi Crowa (10), że są to niezależne procesy chorobowe. Nie znajduje również potwierdzenia sugestia Andreasen i Olsena, że objawy negatywne i pozytywne są przeciwstawne, tzn. ubytek jednych następuje kosztem wzrostu drugich (3). Być może redukcja objawów negatywnych przez leczenie neuroleptyczne wiąże się z jego działaniem na objawy pozytywne.

Korelacja pomiędzy nasileniem objawów depresyjnych i ubytkowych jest najbardziej widoczna w okresie po ustąpieniu ostrych objawów psychiatrycznych, co zdaje się potwierdzać postulowane wcześniej (12, 22) powiązanie psychopatologii ubytkowej z objawami depresji. Uzasadnia to również doniesienia na temat korzystnego działania na objawy negatywne leków przeciwdepresyjnych (7, 19, 31). Próby dodawania do kuracji neuroleptycznej leków przeciwdepresyjnych mogłyby zatem dawać pewną szansę przełamania powszechnej w stosunku do objawów ubytkowych bezradności terapeutycznej.

Mimo sugerowanego związku nasilenia objawów negatywnych (defektu schizofrenicznego) z płcią męską (27), predyspozycją genetyczną (14, 23) oraz hospitalizacją psychiatryczną (18, 20), w obecnej pracy nie udało się tego potwierdzić.

Stwierdzona w niniejszym badaniu dominacja objawów ubytkowych u chorych w młodszym wieku, przy tendencji odwrotnej u pacjentów starszych, w innym świetle stawia pytanie o defektu schizofrenicznego, nadając mu rangę równoległego wymiaru schizofrenii, który nie zawsze musi kojarzyć się z ciężkim stanem zejściowym choroby.

Większe nasilenie zarówno psychopatologii ubytkowej jak i wytwórczej w okresie po kuracji u osób z dłuższym czasem trwania choroby zdaje się potwierdzać doniesienia o większej skuteczności leczenia we wcześniejszych stadiach schizofrenii (34) i, co jest charakterystyczne, dotyczy obydwu jej wymiarów.

Patologiczne wyniki DST stwierdzane u ok. 30% chorych na schizofrenię wskazują na powiązanie psychopatologii schizofrenii z patologią w układzie endokrynologicznym. Mimo prac sugerujących powiązanie patologii DST z objawami negatywnymi, w obecnym badaniu, zgodnie z większością autorów (5, 13) nie potwierdzono tego związku. Również zgodnie z innymi (26, 29) nie potwierdzono związku patologii DST z nasileniem objawów depresyjnych w schizofrenii.

Spadek poziomu kortyzolu po leczeniu wskazuje prawdopodobnie na normalizację czynności osi podwzgórze - przysadka - nadnercza po leczeniu, co sugeruje związek pomiędzy nasileniem objawów psychopatologicznych schizofrenii a patologią tej osi. Na taki związek wskazuje również współzależność pomiędzy redukcją objawów w skali BPRS i obniżeniem poziomu kortyzolu po kuracji. Jest możliwe, że jednym z mechanizmów patologicznych wyników testu DST u badanych chorych w okresie zaostrzenia było odstawienie leków neuroleptycznych i związany z tym stres.

WNIOSKI

1. W świetle koncepcji objawów negatywnych i pozytywnych schizofrenii defekt schizofreniczny stanowi wymiar negatywny choroby określony przez trzy składniki psychopatologiczne: wyobcowanie (autyzm), stopień uczuciowy (bładość afektywna) i zahamowanie psychoruchowe.
2. Nasilenie objawów ubytkowych schizofrenii w okresie zaostrzenia choroby jest większe u osób młodszych, a w fazie remisji większe ich nasilenie jest związane z czasem trwania choroby. Nie wykazuje ono związku z płcią, obciążeniem genetycznym, wynikami badań EEG i wynikami testu DST ani w ostrej fazie choroby, ani w okresie poprawy.
3. Leczenie farmakologiczne objawów ubytkowych schizofrenii jest generalnie mniej skuteczne niż leczenie objawów wytwórczych, daje lepsze wyniki we wcześniejszych stadiach choroby i może być bardziej efektywne przy dodatkowym zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych z uwagi na wyraźne powiązanie objawów ubytkowych z depresyjnymi.

PIŚMIENNICTWO

1. Andreasen N.: Scale for the assesment of negative symptoms (SANS). University of Iowa, Iowa City, 1981.

2. Andreasen N.: Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. Arch. Gen. Psychiat. 1982, 39, 784-788.
3. Andreasen N., Olsen S.: Negative vs positive schizophrenia. Definition and validation. Arch. Gen. Psychiat. 1982, 39, 789-794.
4. Andreasen N.C.: Scale for the assessment of positive symptoms (SAPS), University of Iowa City, 1983.
5. Asnis G.M., Eisenberg J., Lemus C.Z., Halbreich U.: Dexamethasone suppression test in schizophrenia. A study and review. Neuropsychobiology 1986, 15, 109-113.
6. Bech P., Kastrup N., Rafaelsen O.J.: Mini-compendium of rating scales for states of anxiety, depression, mania, schizophrenia with corresponding DSM-III syndromes. Acta Psychiat. Scand. 1986, 73, Suppl. 326.
7. Bucci L.: The negative symptoms of schizophrenia and the monoamine oxidase inhibitors. Psychopharmacol. 1987, 91, 104-108.
8. Carroll B.J.: The dexamethasone suppression test for melancholia. Brit. J. Psychiat. 1982, 140, 292-304.
9. Cross A.J., Crow T.J., Owen H.: 3H-Flupentixol binding in postmortem brains of schizophrenics: evidence for selective increase in dopamine D-2 receptors. Psychopharmacol. 1981, 74, 122-124.
10. Crow T.J.: Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process. Brit. Med. J. 1980, 280, 66-68.
11. Crow T.J.: The two-syndrome concept: origins and current status. Schizophr. Bull. 1985, 11, 471-486.
12. Dalby J.T., Williams R.: Depression in schizophrenia: the influence of intelligence. Praca wygłoszona na Regionalnym Sympozjum wiatowego Towarzystwa Psychiatrycznego. Kopenhaga, Dania, 21 września 1986.
13. Dewan M.J., Pandurangi A.K., Levy B.F., Boucher M.L., Major L.F.: Are schizophrenics with abnormal dexamethasone suppression test results a distinct subgroup? Acta Psychiat. Scand. 1985, 72, 274-277.
14. Dworkin R.H., Lenzenweger M.F.: Symptoms and the genetics of schizophrenia. Implications for diagnosis. Amer. J. Psychiat. 1984, 141, 1541-1545.
15. Green M., Walker E.: Attentional performance in positive- and negative-symptom schizophrenia. J. Nerv. Ment. Dis. 1986, 174, 208-215.
16. Grzywa A.: Geneza, struktura i dynamika urojeń w schizofrenicznych zespołach paranoidalnych. Rozprawa habilitacyjna. Akademia Medyczna w Lublinie. Lublin 1991.
17. Hamilton M.: A rating scale for depression. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1960, 23, 56-62.
18. Leon de J., Simpson G.M., Peralta V.: Positive and negative symptoms in schizophrenia: where are the data? Biol. Psychiatry 1992, 31, 431-434.
19. Lerner Y., Mintzer Y., Schestatzky M.: Lithium combined with haloperidol in schizophrenic patients. Brit. J. Psychiat. 1988, 153, 359-362.
20. Lewine R.J.: Negative symptoms in schizophrenia: editor's introduction. Schizophr. Bull. 1985, 11, 361-363.
21. Mackay A.V.: Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine (discussion). Brit. J. Psychiat. 1980, 137, 379-386.
22. Ndeti D.M., Singh A.: Schizophrenia with depression; causal or coexistent? Brit. J. Psychiat. 1982, 141, 354-356.
23. Onstad S., Skre I., Kringlen E.: Subtypes of schizophrenia - evidence from a twin-family study. Acta Psychiat. Scand. 1991, 84, 203-206.
24. Overall J.E., Gorham D.R.: The Brief Psychiatric Rating Scale. Psychol. Rep. 1962, 10, 799-812.
25. Overall J.E.: Criteria for the selection of subject for research in biological psychiatry. W: Handbook of Biological Psychiatry. Red.: H.K. van Praag, M.H. Lader, O.J. Rafaelsen, H.J. Sachar. Marcel Dekker Inc., New York 1979, 359-391.
26. Perenyi A., Fecska Z., Rhimer Z., Arato M.: Dexamethasone suppression test and depressive symptoms in schizophrenic and endogenous depressed patients. Pharmacopsychiat. 1987, 20, 48-50.
27. Płocka M., Rybakowski J.: Odrębności schizofrenii u mężczyzn i kobiet. Psychiatr. Pol. 1992, 5, 327-336.
28. Rimón R., Roos B.E., Rakkolainen V.: The content of 5HIAA and HVA in the CSF of patients with acute schizophrenia. J. Psychosom. Res. 1971, 15, 375-378.
29. Rybakowski J., Linka M., Matkowski K., Kanarkowski R.: Test hamowania deksametazonem a objawy pozytywne i negatywne schizofrenii. Psychiatr. Pol. 1991, 5, 9-15.
30. Seeman P.: Dopamine/neuroleptic receptors in schizophrenia. W: Handbook of studies on schizophrenia. Part 2. Red.: G.D. Burrows, T.R. Norman, G. Rubinstein. Elsevier, Amsterdam 1986, 243-251.
31. Siris S.G., Rifkin A., Reardon G.T., Doddi S.R., Foster P., Casey E.: A trial of adjunctive imipramine in postpsychotic depression. Psychopharmacol. Bull. 1985, 21, 114-116.
32. Waddington J.L.: Structural brain pathology and clinical features in schizophrenia: further clues on the neurobiology of psychosis. Trends Neurosci. 1986, 374-375.
33. Whiteford H.A., Riney S.J., Csemansky J.G.: Distinguishing depressive and negative symptoms in chronic schizophrenia. Psychopathology 1987, 20, 234-236.
34. Wyatt R.J.: Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. Schizophr. Bull. 1991, 17, 325-351.