

Dorota Kacperska¹, Sławomir Murawiec²

**ZESPÓŁ ZABURZONEGO UWYDATNIANIA ZNACZEŃ – NOWA PROPOZYCJA
 PODZIAŁU ZABURZEŃ PSYCHOTYCZNYCH
 „SALIENCE SYNDROME” – PROPOSAL OF RENAME DIAGNOSTIC
 CATEGORIES OF PSYCHOTIC DISORDERS**

1 Niepubliczny Zakład Opieki Psychiatryczno-Psychologicznej Variusmed w Jastrzębiu Zdroju

2 Centrum Zdrowia Psychicznego Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie:

Celem pracy jest zaprezentowanie i uzasadnienie propozycji nowego podejścia do opisu i systematyki psychoz zaproponowanego przez van Os'a. Autor ten proponuje nazwę „salience syndrome” jako alternatywnego dla terminu schizofrenia. Uzasadnia on centralne znaczenie procesu uwydatniania znaczeń jako opisującego psychozę w przebiegu schizofrenii i innych zaburzeń. Praca przedstawia przegląd aktualnego piśmiennictwa naukowego z uwzględnieniem trzeciej teorii dopaminowej schizofrenii sformułowanej w 2009, czynników ryzyka wystąpienia psychozy, badań występowania objawów psychotycznych w populacji ogólnej, badań kwestionariuszowych oraz neuroobrazowych zjawiska nadmiernego uwydatniania znaczeń. Omówiono propozycje podziału zaburzeń psychotycznych na grupy z uwzględnieniem: zespołu zaburzonego uwydatniania znaczeń z objawami afektywnymi i zespołu zaburzonego uwydatniania znaczeń z ekspresją rozwojową.

Summary:

The paper presents the proposal and discussion concerning the re-classifying and renaming of schizophrenia based on publication by van Os. This author proposes the diagnosis “salience syndrome” to replace all current diagnostic categories of psychotic disorders. According to him the concept of salience has central role in explaining emergence of psychotic delusions. The paper presents review of current scientific literature about version III of dopamine hypothesis of schizophrenia (2009), risk factors of schizophrenia, prevalence of positive psychotic experience in general population, and results of research on salience in psychosis with different tools – questionnaires and neuroimaging techniques. Two main diagnostic categories proposed by van Os are: salience syndrome with affective expression and salience syndrome with developmental expression.

Słowa kluczowe: schizofrenia, psychoza, dopamina, uwydatnianie znaczeń

Key words: schizophrenia, psychosis, dopamine, salience

W pracy opublikowanej na łamach Acta Psychiatrica Scandinavica van Os [1] proponuje zastąpienie nazwy schizofrenia terminem „salience syndrome”. Co więcej uważa on, że taka zmiana byłaby wkroczeniem psychiatrii w XXI wiek w oparciu o dowody naukowe. Koncepcje związane z angielskim pojęciem „salience” budzą wiele zainteresowania w odniesieniu do schizofrenii i psychoz, czego wyrazem są kolejne publikacje i badania dotyczące tej tematyki ukazujące się w piśmiennictwie naukowym. Celem prezentowanej pracy jest omówienie aktualnego piśmiennictwa poświęconego tej tematyce, ze szczególnym zwróceniem uwagi na psychozę w przebiegu schizofrenii jako odpowiednik zaproponowanego przez van Os'a terminu „salience syndrome”.

„Salience” – uwydatnianie znaczenia

Anglojęzyczny termin „salience” nie jest łatwy do przetłumaczenia na język polski. W pracy tej przyjęto sposób tłumaczenia zastosowany przez tłumacza Psychiatrii Polskiej, które to czasopismo zamieszczało w pewnym okresie swojej działalności streszczenia prac ukazujących się w *The American Journal of Psychiatry*. Jednym z opublikowanych streszczeń

dotyczyło koncepcyjnej pracy Kapura [2], która odnosiła się do terminu „salience” w kontekście psychozy. Ważny dla tematu tej pracy oryginalny tytuł artykułu „Psychosis as a state of aberrant salience” został przetłumaczony jako „Psychoza jako stan spaczzonego uwydatniania znaczenia.” [3, s.737]. To tłumaczenie jest używane w prezentowanej obecnie pracy jako punkt odniesienia, a słowo „salience” jest przekładane jako uwydatnianie znaczenia lub uwydatnianie znaczeń. Jednakże przed przejściem do dalszego ciągu przeglądu piśmiennictwa wyjaśnienia wymaga nie tylko zakres językowy, ale także treść pojęcia opisywanego tym słowem w odniesieniu do psychoz i schizofrenii.

W zacytowanej wyżej pracy, która leży u podstaw całej koncepcji znaczenia „salience” w psychozach, Kapur definiuje to pojęcie w odniesieniu do przekąźnictwa dopaminergicznego w następujący sposób: „Według tej hipotezy, dopomina mediuje przekształcanie reprezentacji neuronalnych zewnętrznego bodźca z neutralnego i zimnego bitu informacji w jakość przyciągającą lub awersyjną.” [2] Jego zdaniem włączony jest w ten proces zwłaszcza mezolimbiczny układ dopaminergiczny, który ma kluczowe znaczenia dla „attribution of salience”(„przypisywania znaczenia”) – czyli procesu w którym fakty lub myśli przyciągają uwagę, kierują działaniem oraz wpływają (poprzez swoje powiązania z karą lub nagrodą) na zachowania zorientowane na cel. Zdaniem Kapura ta rola dopaminy w przypisywaniu motywacyjnych znaczeń nie stoi w sprzeczności z dotychczasową wiedzą na temat roli tego neuroprzekąźnika i jego szlaków neuronalnych, natomiast łączy kilka dotychczas opisywanych w odniesieniu do niej wymiarów: hedonistyczną subiektywną przyjemność, zdolność do przewidywania nagrody oraz mechanizmy uczenia się, które pozwalają jednostce na skupienie wysiłków na celach uważanych za wartościowe dla niej i płynną zamianę motywacji w działanie. Koncepcja ta przybliża nas według Kapura do pełniejszego zrozumienia co oznaczają terminy „nagroda” oraz „wzmocnienie”, tradycyjnie często używane w odniesieniu do układu dopaminergicznego (o którym pisze się często jako o „układzie nagrody”). Po drugie pozwala ona połączyć zjawiska zachodzące w warunkach fizjologicznych (motywacyjne uwydatnianie znaczeń, aktywność jednostki) ze stanami patofizjologicznymi, takimi jak psychoza w przebiegu schizofrenii.

Van Os [1] przyjmuje tą koncepcję i wskazuje, że pozwala ona na przekroczenie rozbieżności jaka istnieje pomiędzy poziomem biologicznych zmian opisywanych w psychozach, a poziomem subiektywnych przeżyć relacjonowanych przez pacjentów. Przytacza dane mówiące, że dotychczasowa wiedza wskazuje na to, że system dopaminowy odpowiada wzbudzeniem w odpowiedzi na nowe „nagrody” w środowisku, a uwolniona dopamina prowadzi do zwrócenia uwagi oraz aktywności w stronę „nagradzającej sytuacji”. Poprzez to dany bodziec zostaje wyposażony w „motywacyjne uwydatnianie znaczeń”. Nieprawidłowe wzbudzenie aktywności systemu dopaminowego prowadzi do zaburzonego przypisywania motywacyjnego uwydatniania znaczeń obiektom, osobom i działaniom. Proces ten dzieje się „automatycznie”, czy mówiąc inaczej bez woli osoby nim dotkniętej. W kolejnym etapie osoba której układ dopaminowy został nieadekwatnie wzbudzony czyni wysiłek poznawczy aby zinterpretować te nowe (zaburzone) doznania i konstruuje, jak ujmuje to van Os, „pozornie prawdopodobne (dla siebie) wytłumaczenia” [1], które mają dla niej samej wyjaśnić nowy sposób przeżywania, a które w terminologii psychiatrycznej nazywane są urojeniami. Toteż u podstaw psychozy leży złożony proces w którym zachodzi dysregulacja aktywności dopaminergicznej i wynikające z niej nieprawidłowe przypisywanie znaczeń bodźcom oraz procesy przebiegające od strony kognitywnej, które usiłują nadać znaczenie nowemu stanowi subiektywnego przeżywania jednostki. Prowadzą one wspólnie do wykształcenia się objawów psychotycznych, a treści poznawcze nadają ostateczny kształt urojeniom. Zdaniem van Os’a zmiany stanu afektywnego (depresja lub mania) oraz pewne cechy funkcjonowania poznawczego osób podatnych na psychozę (np. tak zwane

przeskakiwanie do wniosków czyli tworzenie konkluzji bez dostatecznych przesłanek) mogą wchodzić w interakcje z dysfunkcją dopaminergiczną i zwiększać ryzyko tworzenia urojeń.

W pracach poświęconych tej tematyce które ukazały się w języku polskim [4, 5] używane są sformułowania mówiące o zaburzonym uwydatnianiu lub nadawaniu znaczeń w psychozie. W związku z tym sformułowanie „salience syndrome” może być rozumiany w ramach prezentowanej pracy jako „zespół uwydatniania znaczeń”, a biorąc pod uwagę jego psychopatologiczny charakter jako „zespół zaburzonego uwydatniania znaczeń.”

Howes i Kapur [6] odnoszą się do tego samego zakresu zagadnień formułując trzecią (najbardziej aktualną) wersję hipotezy dopaminowej w schizofrenii. Według tych autorów zwiększenie aktywności dopaminergicznej w prążkowie ma miejsce u osób aktualnie psychotycznych, niezależnie od faktu, czy ma to miejsce w przebiegu schizofrenii czy psychozy związanej z innym rozpoznaniem. Dysfunkcja dopaminergiczna jest obecna także u członków rodzin osób ze schizofrenią, osób z zaburzeniami schizotypowymi oraz osób z wysokim ryzykiem przejścia w psychozę, które aktualnie ujawniają objawy psychopatologiczne. Odpowiada temu fakt, że działanie leków przeciwpsychotycznych przekracza granice poszczególnych kategorii diagnostycznych i są one skuteczne w leczeniu psychoz w schizofrenii, zaburzeniach afektywnych i psychozach organicznych.

Także Howes i Kapur [6] wskazują na rolę podkorowego układu dopaminergicznego dla motywacyjnego uwydatniania znaczeń („incentive or motivational salience”) oraz dla przewidywania nagrody. Taka konceptualizacja zapewnia schemat poznawczy pozwalający na łączenie neurochemicznej dysfunkcji oraz jej klinicznej manifestacji używając terminów uwydatniania znaczeń i nagrody. Nieprawidłowa funkcja dopaminergiczna prowadzi do zakłóconego przypisywania znaczenia przypadkowym stymulacjom. Zgodnie z tym co przytoczono powyżej objawy psychotyczne (urojenia, omamy) są w tym kontekście pojawiającymi się z upływem czasu indywidualnymi wyjaśnieniami odczuwanego subiektywnie zaburzonego procesu uwydatniania znaczeń.

Przytoczone powyżej treści pozwalają na zorientowanie się w zakresie znaczeniowym terminu „salience” w kontekście psychozy jak opisują ją Kapur [2], van Os [1] oraz Howes i Kapur [6]. Ma to kluczowe znaczenie dla zrozumienia treści i przesłania cytowanej na początku tej pracy propozycji van Os’a, wprowadzenia terminu „salience syndrome”. Propozycja ta jest jednakże umiejscowiona w określonym kontekście, którym są dotychczas sformułowane hipotezy dopaminowe schizofrenii.

Hipotezy dopaminowe schizofrenii

Trzecią hipotezę dopaminową schizofrenii, a dokładniej dopaminową hipotezę psychozy w przebiegu schizofrenii („dopamine hypothesis of psychosis-in-schizophrenia” proponują Howes i Kapur [6]. Autorzy ci umiejscawiają swoją hipotezę w kontekście poprzednio zaproponowanych koncepcji odnoszących się do roli dopaminy w schizofrenii. Identyfikują oni dwa poprzednie sposoby konceptualizacji ich wzajemnej zależności:

- dopaminową hipotezę receptorową (wersja I)
- hipotezę czołowej hipodopaminergii i podkorowej hiperdopaminergii (wersja II)

Według pierwszej z tych hipotez, ostatecznie sformułowanej w latach 1970-tych, schizofrenię miała charakteryzować nadaktywność dopaminergiczna, a blokada receptorów dla dopaminy miała być skuteczna w leczeniu tej choroby. Była więc to hipoteza bardzo globalna, koncepcja odnosząca się do schizofrenii jako całości, nie uwzględniająca rozróżnienia poszczególnych jej wymiarów (np. objawów negatywnych lub pozytywnych). Nie odnosiła się ona także do fizjologicznej roli dopaminy w mózgu. Nadaktywność dopaminergiczna była opisywana w izolacji od innych elementów wiedzy na temat schizofrenii, takich jak czynniki ryzyka, a także nieznanne były związki pomiędzy jej nierównowagą, a kliniczną ekspresją objawów.

Druga hipoteza, opublikowana przez Davisa i wsp. [7] w 1991 roku miała bardziej złożoną strukturę i uwzględniała dane naukowe istniejące w tamtym okresie. Dane te były pełniejsze niż istniejące w okresie, w którym sformułowano pierwszą z wymienionych hipotez. Zdaniem Howesa i Kapura [6] podstawowy postęp tej hipotezy polegał na uwzględnieniu zróżnicowania aktywności dopaminergicznej w poszczególnych regionach mózgu. Opisywała ona więc schizofrenię już nie jako stan globalnej nadaktywności dopaminy, ale czyniła rozróżnienie pomiędzy różnymi aspektami nierównowagi jej neuroprzebieżności w poszczególnych regionach mózgu i w odniesieniu do różnych podtypów jej receptorów (D1, D2). W skrócie koncepcja ta zakładała, że schizofrenię charakteryzuje czołowa hipodopaminergia, której efektem jest hiperdopaminergia w prążkowie. Davis i wsp. proponowali koncepcje, według której objawy negatywne są rezultatem zbyt małej aktywności przekazywania dopaminy w regionach czołowych kory mózgu, natomiast objawy pozytywne schizofrenii wynikają z nadmiernej aktywności tej substancji w jądrach podkorowych (prążkowie). Także i ta hipoteza miała swoje słabe punkty, wśród których Howes i Kapur wymieniają między innymi: brak bezpośrednich danych na temat niskich poziomów dopaminy w korze mózgu, fakt że zjawiska zachodzące w korze mają bardziej złożony charakter niż sama tylko „hipofrontalność”, brak modelu pozwalającego łączyć opisywane nieprawidłowości z zjawiskami klinicznymi (np. jak hiperdopaminergia zamienia się w treści urojeń), oraz nie uwzględnianie wiedzy na temat etiologicznych aspektów nierównowagi dopaminergicznej w schizofrenii.

Trzecia hipoteza dopaminowa schizofrenii, a właściwie psychozy w przebiegu tej choroby, została sformułowana w 2009 roku przez cytowanych wyżej autorów [6]. Jej cztery zasadnicze założenia brzmią następująco:

- wiele różnorodnych czynników (czynniki ryzyka schizofrenii) wchodzi w interakcje, co prowadzi do dysregulacji przekazywania dopaminergicznego; ta dysregulacja jest ostatecznym rezultatem ich zadziałania, niezależnie od ich rodzaju i punktem wyjścia do rozwinięcia się psychozy w schizofrenii
- poziom dysregulacji przekazywania dopaminy ma miejsce na poziomie kontroli presynaptycznej, a nie jak dotychczas uważano postsynaptycznych receptorów D2
- dysregulacja dopaminergiczna może być łączona raczej z psychozą, niż ze schizofrenią, a przez większość czasu swojego trwania z podatnością na psychozę; natomiast diagnoza jaką uzyskuje jednostka może wynikać z rodzaju czynników prowadzących do wystąpienia psychozy oraz warunków społeczno-kulturowych
- dysregulacja dopaminy może zmieniać ocenę bodźców przez jednostkę, być może poprzez opisany wyżej proces zaburzonego (spaczonego) uwydatniania znaczeń

W odniesieniu do pierwszego z wymienionych punktów, wśród czynników mogących prowadzić do dysregulacji dopaminergicznej autorzy pracy wymieniają obciążające okoliczności w funkcjonowaniu społecznym, takie jak migracja, bezrobocie, dorastanie w środowisku miejskim, brak bliskich przyjaciół, bycie ofiarą nadużycia w okresie dorastania. Mogą one prowadzić do izolacji społecznej jednostki, ewentualnie do przyjęcia przez nią podporządkowanej roli społecznej. Inne czynniki ryzyka to komplikacje położnicze podczas ciąży i w okresie okołoporodowym, ekspozycja w okresie płodowym na działanie toksyn, infekcji lub stresu przeżywanego przez matkę. Kolejna grupa czynników to używanie przez jednostkę substancji psychoaktywnych, zwłaszcza stymulantów, NMDA i kannabinoidów. Wszystkie te, dość różnorodne zjawiska mogą prowadzić do dysregulacji układu dopaminergicznego, mimo tak odmiennej natury i zróżnicowanych okresów działania w życiu jednostki. Co więcej, wchodzi one we wzajemne interakcje, nasilając nawzajem swój dysregulacyjny wpływ. Przykładowo społeczna izolacja może czynić jednostkę bardziej wrażliwą na stres lub sprzyjać przyjmowaniu przez nią substancji psychostymulujących – co pogłębia dysregulację dopaminergiczną. Czynniki te mogą wchodzić także w interakcję z

genetycznymi komponentami podatności na rozwój psychozy (np. interakcja pomiędzy genem katechol-O-metylotransferazy, COMT, a ekspozycją na kannabinoidy).

W konsekwencji takiego sposobu rozumowania Howes i Kapur zakładają, że dysfunkcja dopaminergiczna ma miejsce jako zaburzenie polegające na podwyższeniu poziomu tego neuroprzekaźnika w prążkowiu, powiązane z wyżej wymienionymi czynnikami. Zwracają oni w związku z tym uwagę, że „aktualnie stosowane leki przeciwpsychotyczne nie leczą pierwotnych nieprawidłowości, lecz działają wstecz”. Ich działanie dotyczy efektów (postsynaptycznych) nieprawidłowego uwalniania dopaminy, podczas gdy problem zlokalizowany jest w pewnym sensie „wcześniej”, na poziomie kontroli presynaptycznej. Toteż uważają oni, że leki te mogą paradoksalnie nasilać pierwotne zaburzenie, poprzez blokowanie presynaptycznych autoreceptorów D2, czego rezultatem może być kompensacyjny wzrost syntezy dopaminy. Ich zdaniem może to wyjaśniać wysokie ryzyko nawrotu psychozy po przerwaniu leczenia.

Trzeci i czwarty punkt przytoczony powyżej odnoszą się bezpośrednio do tematu prezentowanej pracy, to znaczy do psychozy jako „salience syndrome”. Warto w tym kontekście zwrócić uwagę na dalsze zawężenie i doprecyzowanie znaczenia dysregulacji dopaminowej w schizofrenii. Nie jest to już koncepcja całościowa, w której schizofrenia jest równoznaczna z nierównowagą dopaminergiczną. Jest to hipoteza według której zmiany w wielu systemach neuronalnych i neuroprzekaźnikowych w połączeniu z innymi czynnikami biologicznymi oraz środowiskowymi prowadzą do nadmiernej aktywności dopaminowej w prążkowiu. Następnie, jeśli psychoza staje się widoczna, osobie przypisywana jest diagnoza schizofrenii. Można powiedzieć, że dysregulacja dopaminergiczna osiągająca pewien poziom nasilenia, w połączeniu z odpowiadającymi jej zjawiskami klinicznymi (takimi jak urojenia, omamy), prowadzi do postawienia rozpoznania psychozy i/lub schizofrenii. W tym, zawężonym w stosunku do hipotezy I znaczeniu, hipoteza III jest już wyłącznie koncepcją wystąpienia psychozy w przebiegu schizofrenii (a być może także przebiegu innych zaburzeń). Natomiast jej kluczową klinicznie obserwowaną cechą jest wzmożone uwydatnianie znaczeń przez jednostkę. To zjawisko łączy w sobie zarówno biologiczną podstawę wystąpienia psychozy, jak i uchwytłą dla pacjenta zmianę sposobu przeżywania, a także zjawiska istotne z klinicznego punktu widzenia, takie jak formowanie się urojeń.

Występowanie wymiarów psychopatologicznych w populacji ogólnej

Zdaniem van Os'a [1] w obrębie zaburzeń psychotycznych schizofrenia rozpoznawania jest u osób mających dłuższy czas trwania zaburzeń, ujawniających dziwaczne urojenia, a także objawy negatywne i niewiele objawów afektywnych. Natomiast osoby które prezentują mniejsze nasilenie objawów negatywnych oraz dłuższy okres występowania objawów afektywnych (depresyjnych lub maniakalnych) uzyskują diagnozę z kręgu psychoz afektywnych. Autor ten zwraca uwagę na wiele wątpliwości związanych z takim rozumieniem, przede wszystkim jednak zadaje następujące pytanie „Ostatecznie, czy dziewiętnastowieczne sformułowanie odnoszące się do stanu ‘rozszczerzonego umysłu’ reprezentuje właściwy termin aby diagnozować pacjentów w XXI wieku?”. W związku z tym podejmuje on próbę zrewidowania tradycyjnej koncepcji schizofrenii oraz umiejscowienia jej w nowym kontekście. Ten nowy kontekst to wspomniany na początku tej pracy „salience syndrome” zgodny z zarysowaną powyżej trzecią hipotezą dopaminową schizofrenii.

Cytowany autor przedstawia, między innymi następujące argumenty które jego zdaniem podważają tradycyjne podejście do tej choroby i wskazują na konieczność przeformułowania jej rozumienia:

- rozpowszechnienie i zapadalność dotycząca objawów takich jak objawy pozytywne psychozy wynosi odpowiednio 8% i 3% w populacji ogólnej; nie ma więc liniowego odcięcia pomiędzy osobami z objawami i bez objawów, występuje ciągłość

występowania objawów pomiędzy osobami zdiagnozowanymi, a osobami w populacji ogólnej,

- subkliniczne objawy psychotyczne typowo występują w adolescencji i u osób we wczesnym okresie dorosłości i w większości wypadków mają charakter przemijający; mogą one odpowiadać przejściowej behawioralnej ekspresji leżącej u ich podłoża podatności na wystąpienie schizofrenii i zaburzeń z jej kręgu; wykazują one epidemiologiczne, psychopatologiczne, dotyczące przebiegu, rodzinne i etiologiczne cechy wspólne ze schizofrenią i zaburzeniami z jej kręgu; wykazują także istotne współwystępowanie pomiędzy różnymi grupami objawów (pozytywne, negatywne, afektywne),
- jeśli u tej samej osoby współwystępują nasilone objawy pozytywne i negatywne, ma ona większą szansę uzyskania diagnozy schizofrenii; jeśli natomiast współwystępowanie obu grup objawów u jednostki nie występuje, lub nie jest obecne w wysokim stopniu, ma ona większą szansę na nie uzyskanie diagnozy i utrzymanie się w populacji nieklinicznej,
- występuje naturalna reprezentacja zaburzeń psychotycznych o różnym nasileniu w różnych wymiarach symptomów (pozytywne, negatywne, depresyjne), poczynając od form subklinicznych do jawnych zaburzeń psychotycznych,
- zdaniem van Os'a jeśli rozpoznawany jest pierwszy epizod psychozy może być on uznany za niekorzystny, chorobowy skutek, będący patologicznym zejściem naturalnego fenotypu o subklinicznych zazwyczaj cechach psychozy, które zazwyczaj są przemijające; w takim ujęciu rozpoznanie pierwszego epizodu wynika z wymknięcia się nasilenia objawów z ram pozwalających na pozostanie w ogólnej populacji (w której część osób ma tego rodzaju objawy, ale mniej nasilone) oraz z czynników społeczno-kulturowych,
- jeśli więc objawy psychotyczne występują często w populacji generalnej, ich wartość diagnostyczna jest niska przy rozpoznawaniu rzadko występujących zaburzeń, takich jak schizofrenia,
- toteż kluczowym pytaniem nie jest samo pytanie o wystąpienie objawów pozytywnych lub przypominających objawy pozytywne, lecz kwestia, z jakimi czynnikami związane jest zaistnienie potrzeby uzyskania pomocy (bądź leczenia) w kontekście subklinicznych doznań psychotycznych o różnym nasileniu i wpływie na zachowanie,

Van Os zwraca także uwagę na brak specyficzności w odniesieniu do objawów, etiologii, leczenia i prognozy pomiędzy takimi kategoriami diagnostycznymi jak schizofrenia, choroba dwubiegunowa, krótkie przemijające zaburzenia psychotyczne, zaburzenia schizofrenopodobne, zaburzenia psychotyczne związane z nadużywaniem substancji, zaburzenia urojeniowe, psychotyczna depresja i psychozy BNO. Występują oczywiście pomiędzy nimi pewne różnice, ale nie mają one charakteru „odcinającego” wyraźną linią jedną jednostkę diagnostyczną od innych. Objawy pierwszorzędowe mogą występować z różnym nasileniem w wielu z tych kategorii diagnostycznych, podobnie jak objawy negatywne. Co więcej różne czynniki natury genetycznej, środowiskowej i klinicznej mogą wskazywać na podobieństwo pomiędzy różnymi zaburzeniami, a także przeciwnie na różnice pomiędzy nimi. Van Os cytuje wiele przykładów tych złożonych zależności. Jedne z tych przesłanek przemawiają za rozdzielaniem kategorii diagnostycznych, inne za ich grupowaniem. Jeden, wybrany z nich dotyczy schizofrenii i krótkich przemijających zaburzeń psychotycznych. Różnią się one wyraźnie jeśli chodzi o prognozę, ale zbliżają się do siebie jeśli chodzi o genetykę i odpowiedź na leczenie przeciwpsychotyczne.

Dowody i badania naukowe oraz rozwój teorii

Koncepcja psychozy jako stanu nadmiernego uwytatniania znaczeń została opublikowana, po ukazaniu się pierwszej pracy jej dotyczącej, także w innych czasopismach naukowych, [8, 9, 10].

W języku polskim ukazało się kilka prac poświęconych tej tematyce [4, 5]. Prace te dotyczyły jednak wyłącznie przedstawienia samej koncepcji oraz prób powiązania jej ze zjawiskami klinicznymi w leczeniu farmakologicznym zaostrzeń schizofrenii. Publikacje te wskazywały na możliwość zastosowania teorii psychozy jako stanu zaburzonego uwytatniania znaczeń dla zrozumienia wypowiedzi pacjentów psychotycznych. [4, 5, 11]. Nie ujmowały jednak tej teorii w szerszym kontekście.

Cicero i wsp. [12] opublikowali oparty na 4 badaniach walidacyjnych Kwestionariusz Zaburzonego Uwydatniania znaczeń (*The Aberrant Saliency Inventory*, ASI). Podstawą teoretyczną kwestionariusza jest omawiana w tej pracy koncepcja Kapura, a autorzy definiują „aberrant saliency” jako niezwykle lub nieprawidłowe przypisywanie znaczenia obojętnym bodźcom i uważają że zjawisko to stanowi centralny mechanizm prowadzący do rozwoju psychozy. Wyniki ich badań wskazują na dobre właściwości psychometryczne kwestionariusza.

Co ciekawe, pierwsze z badań walidacyjnych wskazało na złożoną strukturę wewnętrzną zjawiska zaburzonego uwytatniania znaczeń. Wyodrębniono następujące czynniki wchodzące w jego skład: zwiększone poczucie znaczenia wobec skądinąd obojętnych bodźców, zaburzenia zmysłowe polegające na subiektywnym poczuciu „wyostrzenia zmysłów”, zjawisko zaburzenia rozumienia otaczającej sytuacji oraz nasilenie emocji i procesów poznawczych odzwierciedlające wysiłek jaki podejmuje jednostka w celu poradzenia sobie z nowym stanem przeżywania. Kolejne badanie wskazało na istnienie korelacji pomiędzy wynikami ASI a myśleniem magicznym, zaburzeniami percepcyjnymi, myśleniem ksobnym, zaabsorbowaniem (mierzonym *The Tellegen Absorption Scale*) wykazującą powiązanie z fantazją, estetyką i cechami emocjonalnymi), oraz z dysocjacją. Generalnie skala ASI wykazywała korelacje z wynikami innych narzędzi psychometrycznych, o których przypuszcza się, że mogą być powiązane z czynnością dopaminy w mózgu.

Roiser i wsp. [13] opublikowali eksperymentalną pracę badawczą potwierdzającą koncepcje zaburzonego uwytatniania znaczeń w schizofrenii. Badaniem objęto 20 pacjentów ze schizofrenią oraz 17 osób grupy kontrolnej, których zadaniem było udział w zadaniu (*Saliency Attribution Test*) w którym występowały bodźce związane i nie związane z nagrodą. Pacjenci u których występowały urojenia wykazywali nieprawidłowe uwytatnianie znaczeń w wykonywaniu zadania. Pracę potwierdzającą zaburzone uwytatnianie znaczeń w schizofrenii opublikowali także Taylor i wsp. [14]. Jej wyniki wskazywały na nieprawidłową odpowiedź neuronalną na znaczące bodźce w obrębie prawego brzuszego prążkowie.

Murray i wsp. [15] przeprowadzili badanie zjawiska zaburzonego uwytatniania znaczeń z zastosowaniem techniki funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI). W sposób spójny ze sposobem myślenia pojawiającym się wielokrotnie w tej pracy autorzy zadali pytanie o to, w jaki sposób zaburzenia systemu dopaminowego mózgu (zwłaszcza mezolimbicznego układu dopaminowego) prowadzą do takich zjawisk jak urojenia i inne objawy psychozy. Celem ich badania było poszukiwanie związku pomiędzy doznaniem psychotycznymi, uczeniem opartym na nagrodzie oraz dysfunkcją systemu dopaminergicznego w śródmózgowiu. Badaniem objęto grupę pacjentów z pierwszym epizodem psychozy u których aktualnie występowały objawy wytwórcze oraz grupę zdrowych ochotników.

Osoby objęte badaniem uczestniczyły w zadaniu opartym na uczeniu instrumentalnym. Wymagało ono wyboru pomiędzy dwoma bodźcami wzrokowymi pojawiającymi się na ekranie. W czasie badania uczestnicy musieli wybrać któryś z bodźców,

z których jeden miał znaczenie nagradzające (finansowo), a drugi neutralne. Aby uzyskać pieniądze uczestnicy musieli nauczyć się, metodą prób i błędów, wyboru tego bodźca, który był związany z większym prawdopodobieństwem uzyskania nagrody. Uczestnicy nie uzyskiwali tej informacji przed badaniem, lecz musieli nauczyć się tej wiedzy w trakcie trwania eksperymentu. poprzednie wyniki badań wskazywały na to, że odpowiedź na bodźce nagradzające jest w tego rodzaju próbach szybsza, niż na stymulacje neutralne.

Wyniki badania wskazywały na nieprawidłową aktywację na sytuację eksperymentalną w śródmózgowiu – w prążkowie, hipokampie, zakręcie obręczy i wyspie, w grupie osób psychotycznych. Osoby te wykazywały tendencję do krótkiego czasu reakcji w odpowiedzi na bodźce neutralne. Jak wspomniano wyżej, opisywano poprzednio zjawisko krótszego czasu reakcji na bodziec, jeśli jego wybór jest związany ze wzmocnieniem (nagrodą). W badanej grupie zarówno pacjenci jak i osoby z grupy kontrolnej znacząco szybciej odpowiadali na stymulacje związane z uzyskaniem nagrody niż na neutralne. Jednak występowała pomiędzy nimi istotna różnica. Osoby psychotyczne odpowiadały także szybciej na neutralne stymulacje, co zdaniem autorów zgodne jest z tezą, że dla tych osób neutralne próby były nieadekwatnie motywacyjnie znaczące. Murray i wsp. [15] uważają, że wyniki te wskazują, iż na poziomie behawioralnym pacjenci psychotyczni nie są w stanie dokonać rozróżnienia pomiędzy bodźcami które są motywacyjnie znaczące i tymi, które nie powinny mieć motywującego znaczenia (neutralnymi).

Przytoczone tu wybrane publikacje ilustrują przywołaną na początku tej pracy tezę van Os'a, mówiącą o oparciu teorii psychozy jako stanu zaburzonego uwydatniania znaczeń, na dowodach naukowych. Opublikowane badania naukowe dotyczące tej tematyki pochodzą z różnych ośrodków i oparte są (miedzy innymi) na nowoczesnych narzędziach neurobiologii, takich jak funkcjonalny rezonans magnetyczny.

Rodzaje zespołów zaburzonego uwydatniania znaczeń

Wracając do zarysowanego we wstępie tematu pracy można przyjąć, że przedstawione wyżej dane wskazują na niejasności związane z zakresem terminu schizofrenia, a także na błąd tkwiący w kategorycznym oddzielaniu osób w populacji ogólnej od osób obarczonych tym rozpoznaniem. Przytoczone dane wskazują, że istnieje ciągłość pomiędzy występowaniem w populacji ogólnej pewnych symptomów należących do różnych wymiarów schizofrenii (pozytywnych, negatywnych), a klinicznymi postaciami wymagającymi leczenia. Ponadto przedstawione wyniki badań wskazują na istotne wsparcie wyników badań naukowych dla wagi procesu zaburzonego uwydatniania znaczeń jako leżącego u podstaw rozwoju psychozy.

Jeszcze jeden z argumentów przywoływanych przez van Os'a [1] ma charakter społeczno-historyczny w połączeniu z medycznym znaczeniem słowa. Termin schizofrenia może zdaniem van Os'a powodować skutki jatrogenne ponieważ odnosi się do „choroby” która ma charakteryzować „rozszczerzenie umysłu”. Zwraca on uwagę, że trudno tego rodzaju określenie odnieść do zwyczajnego ludzkiego doświadczenia. Jest to różnica na przykład w porównaniu z depresją, ponieważ większość osób doświadcza choćby krótkotrwałego obniżenia nastroju a prawie każdy jest w stanie zrozumieć, że termin ten odnosi się do negatywnego stanu emocjonalnego. Toteż niejasne, XIX wieczne słowo „schizofrenia” które nie koresponduje z żadnym powszechnie znanym ludzkim doświadczeniem może powodować lęk i wykluczenie społeczne. Sugeruje ono także, że schizofrenia jest zjawiskiem, „rzeczą” występującą w naturze, natomiast w istocie jest to zespół objawów należących do różnych wymiarów, które mają tendencję do współwystępowania w zróżnicowanych sekwencjach u odmiennych osób. U osób tych występują różne czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń, odmienna bywa odpowiedź na leczenie oraz bardzo różne zejścia procesu. Zdaniem van Os'a celowe jest rozważenie zmiany nazwy „schizofrenia” w kierunku, który pozwoliłby osobom z populacji ogólnej

„przetłumaczyć” ewentualną nową nazwę w odniesieniu do codziennego doświadczenia i znanych sobie procesów umysłowych. Nazwa ta powinna mieć także rzetelne umocowanie naukowe.

Wiele osób doświadczających pozytywnych objawów psychotycznych ujawnia jednocześnie objawy dotyczące innych wymiarów, takich jak mania, dezorganizacja lub deficyty procesów poznawczych. Jeśli nasilenie zespołu zaburzonego uwydatniania znaczeń narasta powyżej pewnego poziomu, pojawia się potrzeba leczenia. Zdaniem van Os'a można dokonać połączenia pomiędzy występowaniem zespołu zaburzonego uwydatniania znaczeń, a innymi wymiarami psychopatologicznymi tworząc następujące kategorie:

- zespół zaburzonego uwydatniania znaczeń z objawami afektywnymi (*saliency syndrome with affective expression*) w przypadku współwystępowania objawów depresji/manii
- zespół zaburzonego uwydatniania znaczeń z ekspresją rozwojową (*saliency syndrome with developmental expression*) w przypadkach współwystępowania rozwojowych deficytów funkcji kognitywnych i objawów negatywnych
- zespół zaburzonego uwydatniania znaczeń bliżej nie określony (*saliency syndrome not otherwise specified*) w przypadkach niejasnych diagnostycznie.

Autor ten uważa, że tego rodzaju przeformułowanie nastrocza oczywiście także pewnych trudności, ponieważ pojęcie uwydatniania czy nadawania znaczeń („saliency”) w kontekście procesu psychozy składa się z wielu elementów. Uważa on jednak że łatwiej jest wyjaśnić ten termin nawet w jego wielu etapach (przyciąganie uwagi przez zewnętrzne bodźce lub wewnętrzne myśli, zachodzenie tego procesu poza wolą osoby nim dotkniętej, następnie pojawienie się niepokojących doznań, poszukiwanie wyjaśnień tych doznań i ostatecznie pojawianie się urojeń), niż posługiwać się niejasnym terminem schizofrenii. Pisze on, że nawet przy wszystkich trudnościach opisanie tego procesu może on stać się środkiem umożliwiającym zrozumienie doświadczenia psychotycznego jako powiązanego z fizjologicznymi procesami umysłowymi, a nie jakościowo oderwanego od nich.

Niezależnie od faktu, czy zarysowane wyżej propozycje znajdują swoje odzwierciedlenie w przyszłych klasyfikacjach, czy nie znajdują szerszego oddźwięku, stanowią one, moim zdaniem, interesujący głos w dyskusji na temat oparcia systemu klasyfikacyjnego w psychiatrii na podstawach neurobiologicznych, a nie wyłącznie opisowych. Można zwrócić uwagę, że nazwa „schizofrenia” powstała w okresie wysiłków mających na celu wyodrębnienie znaczących jednostek diagnostycznych w okresie początków współczesnej psychiatrii. Czy pozostaje ona równie aktualna po upływie przeszło 100 lat i czy nadal spełnia swoją rolę jako rzetelna kategoria diagnostyczna – jest kwestią otwartej dyskusji. Częścią tej dyskusji jest prezentowane wyżej omówienie.

Piśmiennictwo:

1. Van Os J.: „Saliency syndrome” replaces “schizophrenia” in DSM-V and ICD-11: psychiatry's evidence-based entry into the 21st century? Acta. Psychiatr. Scand. 2009; 120: 363-372.
2. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant saliency: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. Am. J. Psychiatry. 2003; 160, 1:13-23.
3. The American Journal of Psychiatry (streszczenia prac). Psychiatr. Pol. 2003, 37: 737.
4. Murawiec S. Kliniczna ilustracja leczenia psychozy w kontekście jej koncepcji jako stanu zaburzonego uwydatniania znaczeń. Psychiatria Polska 2005; 39: 315- 325.
5. Murawiec S. Zjawiska psychologiczne w początkowym okresie leczenia psychoz schizofrenicznych w kontekście teorii powstawania i leczenia psychoz S. Kapura – doniesienie wstępne. Psychoterapia 2006; 4(139): 35-47.
6. Howes O, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway. Schizophr. Bull. 2009; 35: 549-562.
7. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia; a review and reconceptualization. Am. J. Psychiatry. 1991; 148: 1474-1486.

8. Kapur S. How antipsychotic become anti-psychotic – from dopamine to salience to psychosis. *Trends Pharmacol. Sc.* 2004; 25: 402-406.
9. Kapur S, Mizrahi R, Li M. From dopamine to salience to psychosis – linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophr. Res.* 2005; 79: 59-68.
10. Kapur S, Mizrahi R, Li M. How antipsychotics work – from receptors to reality. *Experim. Neuro-Therap.* 2006; 3: 10-21.
11. Murawiec S. Psychological phenomena in the first two weeks of pharmacotherapy of schizophrenic patients in the framework of Shitij Kapur's theory of psychosis as a state of aberrant salience – a preliminary report. *Arch. Psychiatr. Psychother.* 2008; 1: 67-77.
12. Cicero DC, Kerns JG, McCarthy DM. The Aberrant Salience Inventory: a new measure of psychosis proneness. *Psychol. Ass.* 2010; 22: 688-701.
13. Roiser JP, Stephan KE, den Ouden HEM., Barnes TRE, Friston KJ, Joyce EM. Do patients with schizophrenia exhibit aberrant salience? *Psychol. Med.* 2009; 39: 199-209.
14. Taylor SF, Phan KL, Britton JC, Liberzon I. Neural response to emotional salience in schizophrenia. *Neuropsychopharm.* 2005; 30: 984-995.
15. Murray GK, Corlett PR, Clark L, Pessiglione M, Blackwell AD, Honey G, Jones PB, Bullmore ET, Robbins TW, Fletcher PC. Substantia nigra/ventral tegmental reward prediction error disruption in psychosis. *Mol. Psychiatr.* 2008; 13: 239-276.

Adres do korespondencji:

Sławomir Murawiec, Centrum Zdrowia Psychicznego, Instytut Psychiatrii i Neurologii,
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa.