

Obraz kliniczny, patogeneza i ocena psychometryczna objawów negatywnych schizofrenii

Clinical picture, pathogenesis and psychometric assessment of negative symptoms of schizophrenia

Paweł Wójciak, Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Summary

Negative symptoms of schizophrenia constitute a serious diagnostic and therapeutic problem. They substantially account for the impairment of health, social functioning and quality of life whereas treatment is difficult. In this paper the development of the concept of schizophrenia and negative symptoms is presented. The models of positive and negative symptoms, introduced in the 1980's by Timothy Crow and Nancy Andreasen, and William Carpenter's concept of so-called deficit syndrome with the criteria of the division of negative symptoms into the primary and secondary, are discussed. Current views on the pathogenesis of negative symptoms are shown with reference to neuroimaging studies, neurotransmitter alterations, neuropsychological deficits, genetic, immunological and epidemiological studies. A subsection is devoted to the diagnostics tools for negative symptoms. Chronologically, they are divided into scales of the 1st and 2nd generation. The first generation includes: the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), the Schedule for the Deficit Syndrome (SDS), and the Proxy for Deficit Syndrome. The second generation scales, developed as a result of the recommendation by American experts in 2006, include: the Brief Negative Syndrome Scale (BNSS) and the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS), also the self-assessment scales: the Motivation and Pleasure Scale – Self Report (MAP-SR) and the Self-assessment of Negative Symptoms (SNS). The BNSS and the SNS scales, whose Polish versions were elaborated in the Department of Adult Psychiatry of Poznan University of Medical Sciences, are discussed in-depth.

Słowa klucze: schizofrenia, objawy negatywne, patogeneza

Key words: schizophrenia, negative symptoms, pathogenesis

Wstęp

Większość historyków medycyny za pierwszy formalny opis psychozy schizofrenicznej uważa przypadek odnotowany przez Benedykta Morela w 1852 roku, określony jako *démence précoce* [1]. W późniejszym okresie pojawiały się opisy odpowiadające w zasadzie temu, co dziś uważa się za poszczególne podtypy schizofrenii – pierwotny obłęd Griesingera (1867), katatonia Kahlbauma (1874) i hebefrenia Heckera (1871) [2]. W drugiej połowie XIX wieku Emil Kraepelin podzielił zaburzenia psychiczne na psychozy przewlekłe wcześniej doprowadzające do otępienia oraz psychozy afektywne o przebiegu okresowym. Pierwszą z tych grup określił mianem *dementia praecox*, czyli przedwczesnego otępienia. W miarę ewolucji swoich poglądów terminem tym objął opisywane wcześniej hebefrenię, katatonię i otępienie paranoidalne. Koncepcja ta, rozwinięta w szóstym wydaniu jego podręcznika z 1899 roku, uznawana jest za narodziny koncepcji schizofrenii [3]. Termin *dementia praecox*, zakładający początek schorzenia w młodości i prowadzący nieodwołalnie do otępienia [4], kreował nazwę choroby z punktu widzenia deterministycznego, opisującego ciąg przyczynowo-skutkowy z niepomyślnym zakończeniem. Pojęcie schizofrenii wprowadził do psychiatrii Eugen Bleuler, wywodząc je z greckich słów *schizein* – „rozszczepiam” oraz *phren* – „umysł, wola”. Konstrukcja nazwy wiązała się z określeniem nie tyle „rozszczerzenia”, ile „niespójności” procesów psychicznych, różnicując objawy choroby na te o znaczeniu ważniejszym (osiowe) oraz mniej istotnym (dodatkowe). W terminologii anglosaskiej objawy osiowe funkcjonują nadal jako słynne Bleulerowskie „four A’s” (cztery A) – zaburzenia asocjacji myślenia, zaburzenia afektu, ambiwalencja i autyzm. Bleuler zwrócił także uwagę na zróżnicowanie kliniczne schizofrenii, używając terminu „grupa schizofrenii” [2, 4–6].

Zarówno Kraepelin, jak i Bleuler jako podstawowe objawy schizofrenii proponowali objawy „deficytu” w zakresie funkcji intelektualnych, jak również procesów emocjonalnych, interpersonalnych i społecznych. Natomiast w praktyce klinicznej najbardziej spektakularne i diagnostyczne wydają się objawy psychotyczne. Zwrócił na to uwagę Kurt Schneider, proponując uściślenie diagnostyki przez wprowadzenie tzw. objawów pierwszorzędowych. Jeżeli nie występuje organiczne uszkodzenie układu nerwowego, obecność któregośkolwiek z tych objawów wskazuje na schizofrenię, choć nie jest dla niej patognomiczna. Objawy drugorzędowe są diagnostycznie mniej pewne. Do objawów pierwszorzędowych według Schneidera („schneiderowskich”) należą trzy typy omamów słuchowych (ugłośnienie myśli, głosy dyskutujące i komentujące), trzy rodzaje doznań z grupy automatyzmów psychicznych (nasyłanie myśli, odciąganie myśli, rozgłaśnianie myśli), a także przeżycia oddziaływania cielesnego, spostrzeżenia urojeniowe oraz inne przeżycia oddziaływania na uczucia, dążenia i wolę [5, 7, 8].

W latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku pojawiły się koncepcje dwóch grup objawów jednocześnie występujących u chorych na schizofrenię, czyli objawów pozytywnych (wytwórczych, psychotycznych) oraz negatywnych (deficytowych). Zwrócono przy tym uwagę na odrębną patogenezę i możliwości lecznicze tych dwóch grup objawów. Brytyjski psychiatra Timothy Crow [9] zaproponował podział schizofrenii na dwa zespoły: schizofrenię typu 1 (ze zwiększoną liczbą receptorów dopaminowych)

i schizofrenię typu 2 (z utratą komórek i zmianami strukturalnymi w mózgu). Późniejsze obserwacje potwierdziły częstsze występowanie dysfunkcji poznawczych oraz późnych dyskinez u chorych na schizofrenię typu 2 według Crowa w porównaniu ze schizofrenią typu 1. Podobnie amerykańska psychiatra Nancy Andreasen zaproponowała podział schizofrenii w oparciu o charakter dominujących objawów – z dominującymi objawami pozytywnymi, z dominującymi objawami negatywnymi oraz podgrupę mieszaną (osoby niespełniające kryteriów żadnej z podgrup albo spełniające kryteria obu jednocześnie). W ocenie autorów koncepcji u pacjentów z dominującymi objawami pozytywnymi nie stwierdza się w okresie przedchorobowym cech niedostosowania czy zaburzeń w ogólnym funkcjonowaniu, nie występują u nich deficyty poznawcze czy cechy atrofii mózgu, natomiast u pacjentów z dominującymi objawami negatywnymi zwykle obecne są cechy niedostosowania w okresie przedchorobowym, zaburzenia w ogólnym funkcjonowaniu, deficyty poznawcze i cechy atrofii mózgu [10]. Inny brytyjski psychiatra, Peter Liddle, zaproponował wyodrębnienie trzech zespołów schizofrenii przewlekłej w oparciu o wyniki testów neuropsychologicznych – zespół zubożenia psychoruchowego (deficytowy), zespół dezorganizacji oraz zespół zniekształcenia rzeczywistości (psychotyczny). Badania neuroobrazowe z wykorzystaniem metody pozytronowej emisyjnej tomografii komputerowej pozwoliły na przyporządkowanie poszczególnym zespołom charakterystycznych zmian regionalnego przepływu mózgowego [11, 12].

Objawy negatywne: koncepcja i obraz kliniczny

Wśród objawów negatywnych (nazywanych też deficytowymi) wymienia się grupę objawów związanych z ograniczeniami i ubytkiem różnych czynności psychicznych [5]. Zasadniczo zalicza się do nich zubożenie treści i formy myślenia, ograniczenie różnych form aktywności (od ruchowej, przez impulsywną, do intencjonalnej) oraz różnorodnie opisywane ograniczenie reaktywności emocjonalnej (spłylenie, stępienie, sztywność, bladeść emocji) [5]. Crow w swojej koncepcji schizofrenii typu 2 wyróżnił obecność objawów negatywnych, takich jak spłylenie afektu, ubóstwo wypowiedzi oraz utratę napędu; według niego proces ten charakteryzowały przewlekłość, stan „defektu”, nieodwracalność, słaba reakcja terapeutyczna na leki przeciwpsychotyczne, możliwość deficytu intelektualnego oraz utrata komórek nerwowych i zmiany strukturalne w mózgu [9].

Andreasen i Olsen [10] wyróżnili oraz opisali następujące grupy objawów negatywnych: zblednięcie afektywne (niezmieniający się wyraz twarzy, zubożenie gestów, słaby kontakt wzrokowy, brak odpowiedzi afektywnej, brak modulacji głosu, zmniejszenie ruchów spontanicznych), alogię (zubożenie wypowiedzi, zubożenie treści wypowiedzi, zablokowanie wypowiedzi, przedłużenie czasu oczekiwania na odpowiedź), awolację i apatię (zaniedbania pielęgnacji i higieny, niewytrwałość w pracy lub nauce, anergia fizyczna), anhedonię i nieuspołecznienie (mała lista zainteresowań i aktywności rekreacyjnej, zmniejszone zainteresowanie i aktywność seksualna, niezdolność do odczuwania przyjemności lub bliskości, zaburzone relacje z przyjaciółmi i rówieśnikami), zaburzenia uwagi (brak uwagi w sytuacjach społecznych, brak uwagi podczas badania) [10].

Powyższe modele stanowiły podstawę nadal trwających dyskusji nad strukturą objawów obserwowanych w schizofrenii. Proponuje się m.in. strukturę trójwymiarową obejmującą objawy pozytywne, objawy negatywne i objawy dezorganizacji (zaburzenia myślenia, zachowania dziwaczne), strukturę czterowymiarową z objawami pozytywnymi, anergią (tu zaliczamy objawy negatywne), zaburzeniami afektywnymi (depresja, lęk) i dezorganizacją (zaburzenie procesów myślenia), a także strukturę pięciowymiarową z objawami pozytywnymi, objawami negatywnymi, zaburzeniami aktywności, nastroju i zachowaniami autystycznymi [13].

W 1988 roku William Carpenter zwrócił uwagę na to, że objawy negatywne schizofrenii mogą mieć charakter pierwotny, idiopatyczny, ale także charakter wtórny, wynikający nie z samej choroby, lecz z czynników dodatkowych, takich jak leczenie, zaburzenia nastroju, czynniki środowiskowe. Aby lepiej rozróżnić obie grupy objawów, zaproponował koncepcję schizofrenii deficytowej (*Deficit Schizophrenia* – DS) oraz schizofrenii niedeficytowej (*Non-deficit Schizophrenia* – NDS). Zgodnie z założeniami tej teorii objawy deficytowe mają charakter przewlekły, obecne są podczas zaostrzeń objawów pozytywnych oraz w okresach między tymi zaostrzeniami; w zespole niedeficytowym zaś objawy negatywne są mniej stabilne i przewlekłe, ich nasilenie wiąże się z obecnością czynników zewnętrznych. Kryteria diagnostyczne DS są następujące: 1) Pacjent spełnia kryteria DSM-III (DSM-IV) rozpoznania schizofrenii; 2) Co najmniej dwa z sześciu wymienionych objawów negatywnych są obecne: zubożenie afektu, redukcja doznań emocjonalnych, zubożenie mowy, ograniczenie zainteresowań, redukcja celów życiowych (poczucie sensu), zmniejszenie napędu społecznego; 3) Objawy nie mogą być wynikiem depresji, lęku, stosowanych leków lub czynników środowiskowych; 4) Dwa lub więcej objawów musi być obecnych w okresie 12 miesięcy, także w okresach remisji objawów psychotycznych. Dla pacjentów spełniających tylko kryterium 1 Carpenter proponuje rozpoznanie schizofrenii bez objawów negatywnych. Gdy spełnione są kryteria 1, 2 i ewentualnie 4, to mamy do czynienia ze schizofrenią z objawami negatywnymi wtórnymi. Natomiast u osób spełniających wszystkie kryteria (1–4) należy rozpoznać schizofrenię deficytową. U pacjentów spełniających kryteria 1–3 można zdiagnozować schizofrenię z objawami pierwotnie negatywnymi, a w miarę upływu czasu może być ona sklasyfikowana jako schizofrenia deficytowa [14, 15].

Późniejsze badania wykazały także, że schizofrenia deficytowa i niedeficytowa różnią się między sobą nie tylko w zakresie objawów, ale także co do przebiegu, patofizjologii, etiologii oraz poprawy po leczeniu przeciwpsychotycznym. Schizofrenia deficytowa charakteryzuje się w obrazie klinicznym większym wycofaniem społecznym, deficytem energii, mniejszym nasileniem objawów depresji, wrogości i dysforii, mniejszym nasileniem doznań urojeniowych i zachowań samobójczych, gorszym wyglądem oraz rzadszym nadużywaniem substancji psychoaktywnych. Pacjenci ze schizofrenią deficytową przejawiają także większe odchylenia w zakresie testów neuropsychologicznych, gorzej wykonują m.in. Test Sortowania Kart z Wisconsin, mają opóźniony czas reakcji wzrokowej, gorszą koordynację ruchową oraz integrację sensoryczną. Charakteryzują się także złym przystosowaniem społecznym na wszystkich etapach rozwoju, a nie tylko, jak w przypadku schizofrenii niedeficytowej, w okresie późnego dojrzewania i wczesnej dorosłości. Zespół deficytowy występuje częściej u mężczyzn,

osób stanu wolnego, z długim czasem trwania objawów przed pierwszą hospitalizacją [16]. Rokowanie dla osób ze schizofrenią deficytową jest gorsze, a problem ten pogłębia jeszcze mniejsza skuteczność leków przeciwpsychotycznych [15, 17, 18].

Objawy negatywne: patogeneza

Badania nad neurobiologiczną patogenezą objawów negatywnych są prowadzone od 30 lat. W klasycznych badaniach neuroobrazowych obserwowano związek między powiększeniem komór mózgu a nasileniem objawów negatywnych. Pojawiają się jednak prace, które tego związku nie potwierdzają, a nawet sugerują odwrotną korelację [19, 20]. Obecnie wskazuje się, że powiększenie komór wiąże się raczej z deficytami poznawczymi niż z objawami negatywnymi. U chorych z przewagą objawów negatywnych obserwuje się też zmiany o charakterze redukcji objętości kory przedczołowej, kory skroniowej, jądra ogoniastego, struktur układu limbicznego, kory prawego płata ciemieniowego i ciała modzelowatego. Część badań sugeruje odwrotną korelację między objętością istoty białej mózgu a objawami negatywnymi [21].

Z użyciem funkcjonalnych badań neuroobrazowych, takich jak pozytronowa tomografia emisyjna (*Positron Emission Tomography* – PET) oraz tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (*Single Photon Emission Computer Tomography* – SPECT), obserwowano związek między nasileniem objawów negatywnych i spadkiem metabolizmu okolic czołowych i przedczołowych, zarówno w trakcie wypoczynku, jak i aktywności. Podobne rezultaty uzyskano u chorych z nasilonymi objawami negatywnymi w okresie pierwszego epizodu lub w grupie nieleczonych farmakologicznie, co wyklucza modyfikację wyników warunkowaną przewlekłością schorzenia lub stosowaniem neuroleptyków [22, 23]. W badaniach wykorzystujących funkcjonalne obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (*functional Magnetic Resonance Imaging* – fMRI) obserwowano obniżoną aktywność w obrębie prążkowania brzuszno-podczas oczekiwania na nagrodę u osób nieleczonych lub leczonych neuroleptykami pierwszej generacji; nie uzyskano zaś podobnych wyników u chorych leczonych neuroleptykami drugiej generacji [24]. Stwierdzono także związek między zaburzeniami procesów emocjonalnych, takich jak zaburzenia kontaktu wzrokowego, redukcja mimiki twarzy, obniżenie spontaniczności ruchowej i ekspresji wypowiedzi, a dysfunkcjami okolic limbicznych, m.in. lewej przedniej kory obręczy, prawej kory oczodołowo-czołowej, lewej środkowej kory przedczołowej i lewego zakrętu wrzecionowatego. Obserwowano też korelację między spłyceniem afektu a wzrostem aktywności ciała migdałowatego [25, 26].

Ciekawych wyników dostarczyły badania porównawcze osób spełniających kryteria rozpoznania schizofrenii deficytowej i niedeficytowej. U osób ze schizofrenią niedeficytową, z definicji łagodniejszą co do przebiegu, obserwowano mocniej zaznaczone powiększenie komór mózgu i zmniejszenie objętości okolic przedczołowych. Wyniki te skłaniają do refleksji, że zmiany strukturalne okolic przedczołowych nie są związane z objawami negatywnymi [27]. Dla osób ze schizofrenią deficytową charakterystyczne wydają się zmniejszenie objętości istoty szarej płata skroniowego, zmiany zanikowe w obrębie dróg łączących okolice czołowo-ciemieniowe i czołowo-skroniowe. Ob-

serwacje te sugerują, że najbardziej charakterystyczne dla objawów negatywnych są zaburzenia w obrębie istoty białej, połączenia zaś czołowo-skroniowo-ciemieniowe odpowiadają za ekspresję emocji oraz funkcjonowanie społeczne. Potwierdzają to badania czynnościowe wskazujące na istotne zaburzenia metabolizmu w obrębie sieci połączeń przedczołowych, wzgórzowych i ciemieniowych u chorych ze schizofrenią deficytową w porównaniu ze schizofrenią niedeficytową [21, 28].

Odnosnie związku między występowaniem i nasileniem objawów negatywnych a zaburzeniami neuroprzekaznictwa najwięcej obserwacji dotyczy aktywności układu dopaminergicznego. Ponieważ objawy negatywne mogą być nasilane przez neuroleptyki klasyczne, sugeruje się związek tych objawów z deficytem neuroprzekaznictwa dopaminergicznego w obrębie kory przedczołowej [29]. Postuluje się także zależność między nasileniem objawów negatywnych a zmniejszeniem liczby receptorów dopaminergicznych D1, D3 i D4 w korze przedczołowej [21]. Obserwowano ponadto, że substancje modulujące aktywność układu dopaminergicznego (np. amfetamina lub apomorfina), które zwiększały metabolizm w obrębie mózdzku i prądkowia, redukowały nasilenie objawów negatywnych, z kolei alfa-metyl-paratyrozylna (AMPT) zmniejszająca syntezę dopaminy nasilała te objawy [21, 30]. U pacjentów ze schizofrenią deficytową, w porównaniu z pacjentami z postacią niedeficytową, obserwowano obniżenie poziomu kwasu homowanilinowego (HVA), głównego metabolitu katecholamin [31].

W kilku pracach zwrócono uwagę na to, że nikotyna, pobudzając produkcję i uwalnianie dopaminy, może redukować nasilenie objawów negatywnych. Potwierdzają to obserwacje, w których pacjenci ze schizofrenią, z niską aktywnością cholinergicznych receptorów nikotynowych $\beta 2$ charakteryzowali się większym nasileniem objawów negatywnych, aktywni zaś palacze nikotyny – mniejszym [21, 32]. Odnosnie związku między nasileniem objawów negatywnych a aktywnością układu serotonergicznego w jednej z prac odnotowano związek między niskim poziomem kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA), metabolitu serotoniny, a nasileniem tych objawów [33]. Wykazano także związek między aktywnością układu glutaminergicznego a objawami negatywnymi, głównie w zakresie zaburzenia funkcji receptorów N-metylo-D-asparginowych (NMDA) [34].

Zainteresowanie budzi również udział czynników genetycznych w patogenezie objawów negatywnych. Badacze ośrodka szczecińskiego ujawnili związek objawów negatywnych w schizofrenii deficytowej z polimorfizmem genu katecholo-O-metylotransferazy (COMT) [35]. Wśród innych genów, których związek z objawami negatywnymi został dowiedziony, znajdują się geny receptora dopaminowego D2 (DRD2), nikotynowego receptora cholinowego (CHRNA3) oraz dysbindyny (DTNBP1) [21].

Stwierdzono dodatni związek między płcią męską a predyspozycją do rozwoju zespołu deficytowego [36]. Obserwowano również niższy poziom kwasu foliowego u pacjentów ze schizofrenią deficytową w porównaniu z postacią niedeficytową [37]. Wskazuje się także na możliwość związku rozwoju postaci deficytowej schizofrenii z zakażeniem wirusem Borna oraz cytomegalowirusem [38, 39].

W badaniach neuropsychologicznych zaobserwowano, że pacjenci z postacią deficytową schizofrenii, w porównaniu z postacią niedeficytową, istotnie gorzej wy-

padali w testach oceniających funkcje płata czołowego i ciemieniowego, natomiast nie obserwowano różnic w zakresie funkcji płata skroniowego [40].

Ocena częstości występowania schizofrenii deficytowej w zależności od pory narodzin wskazuje, że w odróżnieniu od klasycznych obserwacji większej zapadalności na schizofrenię osób urodzonych zimą – osoby z postacią deficytową częściej przychodzą na świat latem [41].

Metody oceny klinicznej objawów negatywnych

W pierwszych powszechnie stosowanych narzędziach służących do oceny obecności i nasilenia objawów schizofrenii, określanymi mianem skal I generacji, ocena objawów negatywnych była tylko jednym z elementów całościowego opisu zespołu chorobowego. Najdłużej stosowaną skalą o charakterze ogólnym jest Krótka Psychiatryczna Skala Oceny (*Brief Psychiatric Rating Scale* – BPRS). W klasycznej, 18-itemowej wersji tej skali objawy negatywne oceniane są w trzech kategoriach: wycofanie emocjonalne (brak spontanicznych interakcji, wyizolowanie w relacjach z innymi), spowolnienie ruchowe (powolne, osłabione ruchy lub mowa, słabe napięcie ciała) oraz spłylenie afektu (ograniczony ton emocjonalny, ograniczenie zwykłej intensywności uczuć, płaskość). Skala nie uwzględnia wpływu czynników środowiskowych, przyjmowanych leków oraz pozostałych składników stanu psychicznego (np. depresji) na kształtowanie i nasilenie powyższych objawów deficytowych [42, 43]. Skala Zespołów Pozytywnego i Negatywnego schizofrenii (*Positive and Negative Syndrome Scale* – PANSS) dzieli oceniane objawy na trzy kategorie: objawy pozytywne, objawy negatywne oraz objawy ogólne. Opis objawów negatywnych obejmuje 7 pozycji (spłylenie afektu, wycofanie emocjonalne, słaby kontakt, bierność/apatia i wycofanie społeczne, zaburzenia myślenia abstrakcyjnego, brak spontaniczności i płynności w rozmowie, myślenie stereotypowe). Ocena powyższych objawów jest obciążona podobnymi zastrzeżeniami jak w przypadku BPRS, a przynależność zaburzeń myślenia abstrakcyjnego oraz myślenia stereotypowego do kategorii objawów negatywnych budzi aktualnie kontrowersje [43, 44].

Pierwszą skalą diagnostyczną odnoszącą się bezpośrednio do objawów deficytowych była skonstruowana na początku lat 80. XX wieku przez Nancy Andreasen Skala Oceny Objawów Negatywnych (*Scale for Assessment of Negative Symptoms* – SANS). Skala opisuje pięć obszarów: spłylenie afektu, alogię (zubożenie myślenia), awolicję i apatię, zaburzenia uwagi, anhedonię i nieuspołecznienie. Nie różnicuje objawów negatywnych na pierwotne i wtórne, ocenia jednakże jakość życia i poziom funkcjonowania, m.in. dbałość o higienę, utrzymanie pracy lub szkoły, zainteresowania i aktywność rekreacyjną, zainteresowania i aktywność seksualną, zdolność do odczuwania bliskości i zawiązywania przyjaźni [43, 45, 46].

W celu wyodrębnienia pierwotnych oraz wtórnych objawów negatywnych oraz uwzględnienia podziału na schizofrenię deficytową i niedeficytową badacze amerykańscy (Kirkpatrick i wsp.) stworzyli Skalę Zespołu Deficytowego (*Schedule for the Deficit Syndrome* – SDS). Uznawana jest ona obecnie za „złoty standard” w ocenie objawów deficytowych i bazuje na wywiadzie przeprowadzonym z pacjentem, uzupełnionym

o informacje pochodzące ze źródeł medycznych, socjalnych oraz od rodziny. Wywiad powinien być przeprowadzany w okresie klinicznej stabilizacji stanu psychicznego badanego. Skala obejmuje zestaw sześciu objawów: spłylenie afektu, zubożenie mowy, zmniejszenie poczucia sensu, zmniejszenie napędu społecznego, ograniczenie zainteresowań, zmniejszenie emocji. Objawy muszą mieć charakter pierwotny, badający musi rozpoznać i wykluczyć wtórne objawy deficytowe związane z lękiem, depresją, działaniem leków, objawami psychotycznymi lub upośledzeniem intelektualnym. Oceniane objawy muszą utrzymywać się nieprzerwanie przez 12 miesięcy przed badaniem [18, 47]. Aby szerzej wykorzystać dane uzyskane w trakcie oceny pacjenta ze schizofrenią za pomocą skal takich jak BPRS, SANS lub PANSS, Kirkpatrick i wsp. zaproponowali również narzędzie nazwane *Proxy for Deficit Syndrome* (PDS), pozwalające pośrednio wyodrębnić objawy deficytowe w oparciu o objawy oceniane wyżej wymienionymi skalami [48].

W celu ujednoczenia poglądów na patogenezę, strukturę oraz obraz kliniczny objawów negatywnych uczestnicy *Consensus Development Conference on Negative Symptoms* (Rockville, 2005) wydali oświadczenie, w którym – podsumowując wyniki międzynarodowej dyskusji – za objawy negatywne uznali bladość afektywną, alogię, wycofanie społeczne, anhedonię i awolicję. Uznano także za konieczne stworzenie nowej skali diagnostycznej uwzględniającej aktualnie akceptowane poglądy w zakresie objawów deficytowych, a panel ekspertów określił również założenia niezbędne w trakcie konstruowania takiego narzędzia. Zgodnie z wytycznymi skala powinna być zwięzła i łatwa w praktycznym wykorzystaniu, możliwa do zastosowania w różnych kręgach kulturowych, zarówno do badań klinicznych, jak i psychologicznych oraz epidemiologicznych, powinna oceniać objawy uznawane obecnie za negatywne, bez włączania objawów zaliczanych do przejawów dezorganizacji (ubóstwo treści mowy, zaburzenia uwagi), w ocenie różnicować przewidywany oraz doświadczany aspekt anhedonii oraz różnicować wewnętrzne doświadczenie od zachowania [49].

Na podstawie powyższych wytycznych powstały nowe skale do oceny objawów negatywnych, określane mianem skal II generacji. Należą do nich skale kliniczne *Brief Negative Syndrome Scale* (BNSS) i *Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms* (CAINS) oraz skale samooceny: *Motivation and Pleasure Scale – Self Report* (MAP-SR) i *Self-assessment of Negative Symptoms* (SNS).

Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS) jest 13-itemową skalą oceniającą procesy motywacyjne i odczuwanie przyjemności oraz ekspresję emocji. Część dotycząca procesów motywacyjnych i odczuwania przyjemności podzielona została na 3 sekcje. Sekcja 1 ocenia aspekt społeczny, na który składają się: motywacja w relacjach rodzinnych, małżeńskich i partnerskich, motywacja w relacjach przyjacielskich i romantycznych, częstość odczuwania przyjemności w sytuacjach społecznych w ostatnim tygodniu, częstość spodziewanej przyjemności w sytuacjach społecznych w nadchodzącym tygodniu. Sekcja 2 ocenia motywację w szkole i pracy – w zakresie minionego tygodnia oraz częstotliwość spodziewanej przyjemności w nadchodzącym tygodniu. Sekcja 3 ocenia motywację i przyjemność w zakresie rekreacji, czyli takie parametry, jak motywacja do aktywności rekreacyjnej, częstość odczuwania przyjemności podczas rekreacji w poprzednim tygodniu oraz częstość

spodziewanej przyjemności z rekreacji w nadchodzącym tygodniu. Część dotycząca ekspresji emocji stanowi sekcję 4 i zawiera ocenę mimiki, gestykulacji, ekspresji oraz ilości mowy. Wszystkie pozycje są punktowane w zakresie od 0 do 4, wyższa cyfra oznacza większą niesprawność [50].

Motivation and Pleasure Scale – Self Report (MAP-SR) jest skalą samooceny opartą na skali CAINS. Została stworzona w celu szybkiej, wstępnej identyfikacji osób z nasilonymi objawami negatywnymi. Składa się z 18 pytań dotyczących motywacji oraz odczuwania przyjemności w zakresie relacji społecznych, pracy, nauki oraz rekreacji ocenianych indywidualnie przez chorego w zakresie od 0 do 4, w okresie minionego tygodnia lub, dla aktywności spodziewanych – tygodnia nadchodzącego. I tak 6 itemów ocenia doznana lub spodziewaną przyjemność w relacjach społecznych, rekreacji i pracy, 6 itemów ocenia odczucia i motywację w relacjach rodzinnych, partnerskich i przyjacielskich, kolejne 6 itemów motywację i zaangażowanie w różnorodną aktywność [51].

Największą popularność jako skala kliniczna zyskała w ostatnich latach Krótka Skala Objawów Negatywnych (*Brief Negative Symptom Scale – BNSS*), którą opracowali w 2011 roku Kirkpatrick i wsp. [52]. Skala ta definiuje objawy negatywne jako brak lub uszczuplenie zachowań i subiektywnych doświadczeń, które są zwykle obecne u osób z tej samej kultury i grupy wiekowej. Ocenia pięć objawów, co do których istnieje aktualnie konsensus dotyczący ich charakteru jako objawów negatywnych – anhedonię, wycofanie społeczne, awolicję, spłylenie afektu i alogię. Dodatkowo włączono podskale szóstą, opisującą cierpienie psychiczne (zamartwianie się). Badanie ma formę wywiadu, przeprowadzanego w oparciu o przewodnik zawierający m.in. podpowiedzi oraz przykładowe pytania. Każda pozycja mierzona jest na siedmiostopniowej skali, od 0 do 6, o zakresie określającym dany objaw jako nieistniejący (0) aż po ciężki (6). Ramy czasowe oceny zostały określone na tydzień. Podstawą wywiadu są informacje uzyskane od chorego, ważnym elementem jest także obserwacja badanego oraz, w razie potrzeby, dane uzyskane od zewnętrznych informatorów. W konsekwencji skala obejmuje 13 itemów zorganizowanych w 6 podskali: anhedonia (intensywność i częstość odczuwania przyjemności, intensywność oczekiwanej przyjemności), zamartwienie (sposób przeżywania przez badanego nieprzyjemnych albo rozstrajających emocji różnego typu, takich jak smutek, depresja, niepokój, żal, gniew), wycofanie społeczne określane jako zredukowana aktywność towarzyska połączona z obniżonym zainteresowaniem tworzeniem bliskich więzi z innymi (zachowanie, wewnętrzne doświadczanie), awolicja określane jako zanik woli charakteryzujący się obniżeniem zdolności do podejmowania działań i ich podtrzymywania (zachowanie, wewnętrzne doświadczanie), spłylenie afektu określane jako obniżenie zewnętrznej ekspresji emocjonalnej (mimika, ekspresja wokalna, gestykulacja), alogia określane jako zubożenie mowy (objętość wypowiedzi, spontaniczność wypowiedzi) [52].

Badacze francuscy (Dollfus i wsp.) opracowali skalę samooceny *Self-assessment of Negative Symptoms* (SNS), zwracając uwagę na korzyści, które wiążą się z możliwością dokonywania samooceny przez chorego. Samoocena pozwala na lepsze poznanie i zrozumienie własnych doznań, w konsekwencji na pełniejsze uczestniczenie w leczeniu i rehabilitacji. Zwraca uwagę na objawy, które mogą pozostać niezauważone przez

zewnątrznego obserwatora, co wydaje się niezwykle istotne dla wczesnego wykrywania objawów negatywnych, szczególnie w początkowym okresie choroby. SNS ocenia 5 objawów negatywnych: wycofanie społeczne, spłylenie afektu, awolicję, anhedonię i alogię. Wycofanie społeczne ocenia relacje towarzyskie badanego oraz skłonność do nawiązywania nowych kontaktów, spłylenie afektu ocenia obecność szczęścia lub smutku w sytuacjach, w których zazwyczaj emocje te występują, awolicja ocenia motywację, poziom energii oraz zdolność do realizacji założonych celów, anhedonia opisuje przyjemność odczuwaną i oczekiwaną, alogia (zubożenie mowy) ma charakter subiektywnej oceny badanego. Skala zawiera 20 pytań, a ocena dotyczy ostatniego tygodnia. W celu maksymalnego uproszczenia autorzy ograniczyli możliwe odpowiedzi do 3: „zgadzam się całkowicie” punktowane jako 2, „trochę się zgadzam” punktowane jako 1 oraz „nie zgadzam się zupełnie” punktowane jako 0. Wynik jest sumą punktacji z 20 pytań i zawiera się w przedziale od 0 punktów (brak objawów negatywnych) do 40 punktów (ciężkie nasilenie objawów negatywnych). Wypełnienie kwestionariusza powinno zająć choremu około 5 minut [53].

Zestawienie skal I i II generacji (klinicznych i samooceny) do oceny objawów negatywnych schizofrenii przedstawiono w tabeli 1.

Tab. 1. Skale I i II generacji do oceny objawów negatywnych schizofrenii

Narzędzie badawcze	Autorzy
Skale I generacji	
Brief Psychiatric Rating Scale BPRS) 3 itemy dla objawów negatywnych	Overall, Gorham; 1962 [42]
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) 8 itemów dla objawów negatywnych	Kay, Fiszbein, Opler; 1987 [44]
Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS)	Andreasen; 1989 [45]
Schedule for the Deficit Syndrome (SDS)	Kirkpatrick i wsp.; 1989 [47]
Skale II generacji	
Skale kliniczne	
Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS)	Kring i wsp.; 2013 [51]
Brief Negative Symptom Scale (BNSS)	Kirkpatrick i wsp.; 2011 [52]
Skale samooceny	
Motivation and Pleasure Scale – Self Report (MAP-SR)	Llerena i wsp. 2013 [51]
Self-assessment of Negative Symptoms (SNS)	Dollfus i wsp. 2016 [53]

Polskie wersje skali *Brief Negative Symptom Scale* (BNSS) oraz *Self-assessment of Negative Symptoms* (SNS) opracowane zostały w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Tłumaczenie zwrotne (*back-translation*) skal i ich opisów z języka polskiego na angielski (BNSS) oraz z języka polskiego na francuski (SNS) zostało zaakceptowane przez twórców skali, odpowiednio Briana Kirkpatricka i Sonię Dollfus.

Piśmiennictwo

1. Morel BA. *Études cliniques: Traité théorique et pratique des maladies mentales, considérées dans leur nature, leur traitement, et dans leur rapport avec la médecine légale des aliénés*. Nancy: Gromblot et veuve Raybois; 1852.
2. Frydecka D, Kiejna A. *Rozwój koncepcji schizofrenii i narzędzi do jej diagnozy*. Psychiatr. Pol. 2008; 42(4): 477–489.
3. Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*, 6. Auflage. Leipzig: Barth; 1899.
4. Kaplan HI, Sadock BJ. *Pocket handbook of clinical psychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. S. 74.
5. Wciórka J. *Psychozy schizofreniczne*. W: Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J red. *Psychiatria*, wyd. 2. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2011. S. 195–269.
6. Bleuler M. *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. New York: International University Press; 1911.
7. Puri BK, Treasaden IH. *Psychiatria*, wyd. 1. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2014. S. 149–165.
8. Schneider K. *Clinical psychopathology*. New York: Grune & Stratton; 1959.
9. Crow TJ. *Molecular pathology of schizophrenia: More than one disease process?* Br. Med. J. 1980; 280(6207): 66–69.
10. Andreasen NC, Olsen S. *Negative v positive schizophrenia. Definition and validation*. Arch. Gen. Psychiatry 1982; 39(7): 789–794.
11. Liddle PF. *The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy*. Br. J. Psychiatry 1987; 151: 145–151.
12. Liddle PF, Frison KJ, Frith CD. *Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia*. Br. J. Psychiatry 1992; 160: 179–186.
13. Blanchard JJ, Cohen AS. *The structure of negative symptoms within schizophrenia: Implications for assessment*. Schizophr. Bull. 2006; 32(2): 238–245.
14. Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AM. *Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: The concept*. Am. J. Psychiatry 1988; 145(5): 578–583.
15. Grover S, Kulhara P. *Deficit schizophrenia: Concept and validity*. Indian J. Psychiatry 2008; 50(1): 61–66.
16. Bottlender R, Wegner U, Wittmann J, Strauss A, Moller HJ. *Deficit syndromes in schizophrenic patients 15 years after their first hospitalisation. Preliminary results of a follow-up study*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 1999; 249 (Suppl. 4): 27–36.
17. Kirkpatrick B, Galderisi S. *Deficit schizophrenia: An update*. World Psychiatry 2008; 7(3): 143–147.
18. Galderisi S, Maj M. *Deficit schizophrenia: An overview of clinical, biological and treatment aspects*. Eur. Psychiatry 2009; 24(8): 493–500.
19. Andreasen NC, Swayze VW, Flaum M, Yates WR, Arndt S, McChesney C. *Ventricular enlargement in schizophrenia evaluated with computed tomographic scanning. Effects of gender, age, and stage of illness*. Arch. Gen. Psychiatry 1990; 47(11): 1008–1015.
20. Pfefferbaum A, Zipursky RB, Lim KO, Zatz LM, Stahl SM, Jernigan TL. *Computed tomographic evidence for generalized sulcal and ventricular enlargement in schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry 1988; 45(7): 633–640.

21. Galderisi S, Merlotti E, Mucci A. *Neurobiological background of negative symptoms*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2015; 265(7): 543–558.
22. Kawasaki Y, Maeda Y, Suzuki M, Urata K, Higashima M, Kiba K i wsp. *SPECT analysis of regional cerebral blood flow changes in patients with schizophrenia during the Wisconsin Card Sorting Test*. Schizophr. Res. 1993; 10(2): 109–116.
23. Andreasen NC, Rezaei K, Alliger R, Swayze VW 2nd, Flaum M, Kirchner P i wsp. *Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computer tomography and the Tower of London*. Arch. Gen. Psychiatry 1992; 49(12): 943–958.
24. Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, Wüstenberg T, Villringer A, Knutson B i wsp. *Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia*. Neuroimage 2006; 29(2): 409–416.
25. Fahim C, Stip E, Mancini-Marie A, Mensour B, Boulay LJ, Leroux JM i wsp. *Brain activity during emotionally negative pictures in schizophrenia with and without flat affect: An fMRI study*. Psychiatry Res. 2005; 140(1): 1–15.
26. Gur RE, Loughhead J, Kohler CG, Elliot MA, Lesko K, Ruparel K i wsp. *Limbic activation associated with misidentification of fearful faces and flat affect in schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry 2007; 64(12): 1356–1366.
27. Buchanan RW, Breier A, Kirkpatrick B, Elkashef A, Munson RC, Gellad F i wsp. *Structural abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 1993; 150(1): 59–65.
28. Rowland LM, Spieker EA, Francis A, Barker PB, Carpenter WT, Buchanan RW. *White matter alterations in deficit schizophrenia*. Neuropsychopharmacology 2009; 34(6): 1514–1522.
29. Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS i wsp. *Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000; 97(14): 8104–8109.
30. Pogarell O, Koch W, Karch S, Dehning S, Müller N, Tatsch K i wsp. *Dopaminergic neurotransmission in patients with schizophrenia in relation to positive and negative symptoms*. Pharmacopsychiatry 2012; 45(Suppl. 01): S36–S41.
31. Ribeyre JM, Lesieur P, Varoquaux O, Dollfus S, Pays M, Petit M. *A comparison of plasma homovanillic acid in the deficit and nondeficit subtypes of schizophrenia*. Biol. Psychiatry 1994; 36(4): 230–236.
32. Luckhaus C, Henning U, Ferrea S, Musso F, Mobascher A, Winterer G. *Nicotinic acetylcholine receptor expression on B-lymphoblasts of healthy versus schizophrenic subjects stratified for smoking: [3H]-nicotine binding is decreased in schizophrenia and correlates with negative symptoms*. J. Neural. Transm. (Vienna) 2012; 119(5): 587–595.
33. Pickar D, Breier A, Hsiao JK, Doran AR, Wolkowitz OM, Pato CN i wsp. *Cerebrospinal fluid and plasma monoamine metabolites and their relation to psychosis. Implications for region al brain dysfunction in schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry 1990; 47(7): 641–648.
34. Javitt DC. *Glutamate and schizophrenia: Phencyclidine N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions*. Int. Rev. Neurobiol. 2007; 78: 69–108.
35. Pelka-Wysiecka J, Wroński M, Jasiewicz A, Grzywacz A, Tybura P, Kucharska-Mazur J i wsp. *BDNF rs 6265 polymorphism and COMT rs 4680 polymorphism in deficit schizophrenia in Polish sample*. Pharmacol. Rep. 2013; 65(5): 1185–1193.
36. Roy MA, Maziade M, Labbé A, Mérette C. *Male gender is associated with deficit schizophrenia: A meta-analysis*. Schizophr. Res. 2001; 47(2–3): 141–147.
37. Goff DC, Bottiglieri T, Arning E, Shih V, Freudenreich O, Evins AE i wsp. *Folate, homocysteine, and negative symptoms in schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 2004; 161(9): 1705–1708.

38. Waltrip RW, Buchanan RW, Carpenter WT Jr, Kirkpatrick B, Summerfelt A, Breier A i wsp. *Borna disease virus antibodies and the deficit syndrome of schizophrenia*. Schizophr. Res. 1997; 23(3): 253–258.
39. Dickerson F, Kirkpatrick B, Boronow J, Stallings C, Origoni A, Yolken R. *Deficit schizophrenia: Association with serum antibodies to cytomegalovirus*. Schizophr. Bull. 2006; 32(2): 396–400.
40. Bryson G, Whelahan HA, Bell M. *Memory and executive function impairments in deficit syndrome schizophrenia*. Psychiatry Res. 2001; 102(1): 29–37.
41. Kirkpatrick B, Herrera Castanedo S, Vazquez-Barquero JL. *Summer birth and deficit schizophrenia: Cantabria, Spain*. J. Nerv. Ment. Dis. 2002; 190(8): 526–532.
42. Overall JE, Gorham DR. *The Brief Psychiatric Rating Scale*. Psychol. Rep. 1962; 10(3): 799–812.
43. Wciórka J, Pużyński S. *Narzędzia oceny stanu psychicznego*. W: Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J red. *Psychiatria*, wyd. 2. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2011. S. 413–476.
44. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. *The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia*. Schizophr. Bull. 1987; 13(2): 261–276.
45. Andreasen NC. *The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): Conceptual and theoretical foundations*. Br. J. Psychiatry Suppl. 1989; 7: 49–58.
46. Kirkpatrick B, Kopelowicz A, Buchanan R, Carpenter WT. *Assessing the efficacy of treatments for the deficit syndrome of schizophrenia*. Neuropsychopharmacology 2000; 22(3): 303–310.
47. Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD, Alphas LD, Carpenter WT Jr. *The Schedule for the deficit syndrome: An instrument for research in schizophrenia*. Psychiatry Res. 1989; 30(2): 119–123.
48. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Breier A, Carpenter WT. *Case identification and stability of the deficit syndrome of schizophrenia*. Psychiatry Res. 1993; 47(1): 47–56.
49. Kirkpatrick B, Fenton BS, Carpenter WT Jr, Marder SR. *The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms*. Schizophr. Bull. 2006; 32(2): 214–219.
50. Kring AM, Gur RE, Blanchard JJ, Horan WP, Reise SP. *The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): Final development and validation*. Am. J. Psychiatry 2013; 170(2): 165–172.
51. Llerena K, Park SG, McCarthy JM, Couture SM, Bennett ME, Blanchard JJ. *The Motivation and Pleasure Scale – Self Report (MAP – SR): Reliability and validity of a self-report measure of negative symptoms*. Compr. Psychiatry 2013; 54(5): 568–574.
52. Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, Fischer BA, Daniel DG, Cienfuegos A i wsp. *The Brief Negative Symptom Scale: Psychometric properties*. Schizophr. Bull. 2011; 37(2): 300–305.
53. Dollfus S, Mach C, Morello R. *Self-Evaluation of Negative Symptoms: A novel tool to assess negative symptoms*. Schizophr. Bull. 2016; 42(3): 571–578.

Adres: Paweł Wójciak
 Klinika Psychiatrii Dorosłych
 Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
 60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33
 e-mail: p.wojciak@neostrada.pl

Otrzymano: 23.08.2016
 Zrecenzowano: 19.12.2016
 Otrzymano po poprawie: 13.04.2017
 Przyjęto do druku: 20.04.2017