

45-letnie badania katamnesticzne schizofrenii młodzieńcej. Część II: Wiek zachorowania, typ początku zaburzenia i obecność obciążeń rozwojowych a późniejszy przebieg choroby oraz długoterminowe funkcjonowanie społeczne pacjentów

A 45-year follow-up study of adolescent schizophrenia. Part II: Age of disease onset, type of onset of the disorder and presence of developmental burden in the context of disease course and long-term social functioning of patients

Mariusz Śłosarczyk¹, Katarzyna Śłosarczyk¹, Mariusz Furgal²

¹ Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Psychiatrii Dorosłych,
Dzieci i Młodzieży

² Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Psychiatrii,
Zakład Terapii Rodzin i Psychosomatyki

Summary

Aim. Research on predictors of adolescent schizophrenia, especially that based on long-term follow-up studies, is rare in the literature. In our analysis, we examine the relationships of the age of disease onset, type of onset of the disorder and the presence of developmental burden with clinical and social indicators of the disease course.

Method. A total of 69 patients hospitalized at an average age of 16 years (time point 0) due to schizophrenia (retrospectively re-diagnosed according to ICD-10 criteria) and re-examined 5 years later (time point 1 – personal examination of 41 individuals) were re-evaluated for clinical and social parameters 45 years after initial hospitalization (time point 2 – personal examination of 21 individuals). Besides personal examination, other methods of data collection were also used, including hospital queries.

Results. The hidden type of onset of schizophrenia revealed numerous and various correlations with both the symptomatic picture and the clinical course of schizophrenia, and with distant social functioning of the subjects, translating into a classical Bleuler symptomatic picture, weaker response to treatment, and worse functioning in personal and professional life. The presence of significant separations in childhood proved to be a factor conducive to insight and less intense psychopathology in the distant course of schizophrenia. The family

burden of schizophrenia correlated with the catatonic picture in the future and with more hospitalizations and earlier death.

Conclusions. The hidden type of onset of schizophrenia is the most important predictor of its later course.

Słowa klucze: schizofrenia, adolescencja, rokowanie

Key words: schizophrenia, adolescence, prognosis

Wstęp

Ogólny kontekst teoretyczny projektu badawczego zarysowano we wstępie do I części cyklu [1]. Część II naszego opracowania katamnetycznego podejmuje temat predykcyjnego znaczenia wieku zachorowania, typu początku zaburzenia oraz niektórych obciążeń rozwojowych (organicznych, dziedzicznych, związanych z urazami separacyjnymi oraz mających postać trudności szkolnych). Zarówno wiek wystąpienia, jak i typ początku (ostry vs. skryty) należą do predyktorów często dyskutowanych w literaturze przedmiotu, ale ich pozycja jest nieco odmienna. Wcześniejszy wiek wystąpienia choroby tradycyjnie wiązano z gorszym rokowaniem klinicznym i społecznym [2, 3], przy czym wyróżnioną pozycję nadawano tu VEOS jako postaci szczególnie niekorzystnie rokującej [4, 5]. Nowsze wyniki badań nieraz podważają jednak negatywne znaczenie predykcyjne wcześniejszego początku schizofrenii [6], a nawet przynoszą wyniki sugerujące, że wcześniejszy wiek zachorowania może się łączyć z lepszym rokowaniem [7], także przy uwzględnieniu subpopulacji VEOS [8]. Sytuacja ta bardzo dobrze oddaje heterogenność zjawiska, jakim jest schizofrenia.

Z kolei niekorzystne znaczenie rokownicze skrytego początku choroby nie jest, ogólnie rzecz biorąc, kwestionowane i w wypadku EOS i VEOS wydaje się mieć nawet większe znaczenie niż w wypadku schizofrenii o początku w dorosłości [2, 4, 9]. Organiczne podłoże schizofrenii od około 30 lat pozostaje szeroko dyskutowanym tematem, ale połączenia między uszkodzeniami mózgowymi a obrazem schizofrenii oraz jej odległym rokowaniem pozostają niedoprecyzowane. Przy próbach definicji tego predyktora często korzysta się ostatnio z pomiaru grubości istoty szarej w różnych okolicach kory mózgowej, jednak uwzględniane w takich badaniach okresy katamnezy bywają bardzo krótkie [10].

Trudności w nauce w okresie adolescencji są dziś postrzegane jako rozwojowy marker schizofrenii [11], ale brak wyraźnych danych co do ich znaczenia prognostycznego. W literaturze przedmiotu częściej się teraz spotyka analizy poświęcone konkretnym funkcjom poznawczym, takim jak percepcja, pamięć, uwaga czy funkcje wykonawcze [12]. Predykcyjne znaczenie dziedzicznego obciążenia genetycznego dla przebiegu schizofrenii jest dyskusyjne [13], również z powodu szeregu trudności metodologicznych w jego badaniu [14]. W niektórych badaniach wykazano wszakże niekorzystne klinicznie oraz społecznie korelacje tego predyktora [15, 16]. Urazowe doświadczenia w okresie przedchorobowym, a także we wcześniejszym rozwoju bywały tradycyjnie wiązane z ostrzejszym początkiem choroby, połączonym z przewagą objawów pozytywnych i z lepszym rokowaniem, a więc z cechami odpowiadającymi schizofrenii typu I według Crowa [17]. Znaczenie etiopatologiczne takich doświadczeń

podkreślane jest często w koncepcjach psychodynamicznych [18], ale predykcijna rola epizodów wczesnej separacji w odniesieniu do przebiegu choroby nie uzyskała dotąd wystarczającego potwierdzenia empirycznego.

Material i metoda

Ogólna metodologia projektu badawczego oraz scenariusz badania w poszczególnych punktach oceny zostały opisane w rozdziale poświęconym metodzie zawartym w I części naszego cyklu [1]. W tym miejscu zaznaczymy jedynie, że grupę wyjściową zbadaną w punkcie 0 tworzyło 69 osób pierwszorazowo hospitalizowanych psychiatrycznie z powodu schizofrenii młodzieńczej. Z tej grupy 41 osób udało się osobiście zbadać 5 lat później (punkt 1), a 21 osób kolejne 40 lat później (punkt 2). W każdym z punktów starano się zachować podobny schemat badania. Dodatkowo wiele danych pozyskiwano dzięki wysyłanym listownie ankietom oraz dzięki analizie dokumentacji medycznej.

Podstawowe znaczenie dla części II cyklu posiadają zmienne: „wiek początku”, „dokładność daty początku”, „obciążenie rodzinne”, „obciążenie organiczne”, „patologia EEG”, „istotna separacja”, „problemy szkolne”. „Wiek początku” oznacza wiek pacjenta w momencie początku choroby. Opisy kliniczne z lat 1968–1972 okazały się wystarczająco precyzyjne, żeby odnieść tę zmienną właśnie do początku choroby, a nie do początku leczenia czy wręcz do chwili przyjęcia do szpitala. „Dokładność daty początku” mówi o tym, z jaką dokładnością można określić wiek początku, pozwala więc, przynajmniej do pewnego stopnia, ocenić, jak ostry i gwałtowny był początek choroby. Użyto tu pięciopunktowej skali porządkowej z poziomem dokładności „do jednego tygodnia” (a więc z początkiem ostrym) jako dołem skali i z poziomem dokładności „mniejszej niż jeden rok” (a więc z początkiem skrytym) jako górą skali. „Obciążenie rodzinne” oznacza obciążenie występowaniem schizofrenii w rodzinie. Skala jest tu ilościowa, przy czym liczba przyznanych punktów zależała od liczby członków bliskiej rodziny badanego leczonych szpitalnie z powodu psychozy schizofrenicznej. W wypadku rodziców i rodzeństwa dodawano 10 punktów za osobę, a w wypadku rodzeństwa rodziców oraz dziadków badanego było to 5 punktów za osobę. „Obciążenie organiczne” oznacza obecność w wywiadzie chorób mózgu, patologii ciąży lub porodu, które mogły się odbić na rozwoju mózgu, chorób somatycznych, jakie mogły mieć podobny wpływ, urazów czaszki. Wystąpienie każdego z tych przypadków oznaczało przypisanie badanemu 5 punktów w skali obciążenia organicznego.

Pozostałym zmiennym wyjaśniającym („patologia EEG”, „istotna separacja”, „problemy szkolne”) nadano charakter dychotomiczny z górami skal w postaci odpowiednio: występowania patologii zapisu EEG, obecności w dzieciństwie badanego dłuższych okresów rozłąki dziecka z najbliższymi osobami, występowania w okresie przedchorobowym istotnych trudności w nauce szkolnej, zarówno o charakterze intelektualnym, jak i emocjonalnym. EEG wykonywane było podczas pierwszej hospitalizacji. Odstępowano od niego w przypadkach rozpoczętego wcześniej intensywnego leczenia biologicznego potencjalnie zniekształcającego zapis. Wyniki odpowiadające pograniczu normy klasyfikowano jako prawidłowe. Okresy rozłąki

z osobami najbliższymi (rodzice lub inni główni opiekunowie), jakie były brane pod uwagę, mogły być związane z takimi okolicznościami jak przykładowo: pobyty w domach dziecka, pobyty w innych instytucjach opiekuńczych, powtarzające się lub przedłużające hospitalizacje lub pobyty u krewnych. Okresy te musiały trwać łącznie co najmniej kilka miesięcy przy uwzględnieniu wieku dziecka w momencie rozłąki (dla dzieci młodszych za istotne uznawano okresy krótsze niż dla starszych). Jawne oznaki cierpienia i stresu dziecka towarzyszące separacji nie były traktowane jako niezbędny warunek uznania jej za istotną.

Psychopatologię schizofrenii rejestrowaną w poszczególnych punktach badania dzielono na następujące kategorie: „autyzm”, „apatia i abulia”, „objawy rozszczepienne”, „formalne zaburzenia myślenia”, „objawy katatoniczne”, „objawy hebefreniczne”, „urojenia” oraz „omamy”. Nasilenie każdego objawu oceniane było na podstawie osobistego badania za pomocą czteropunktowej skali porządkowej. Obliczano również sumę całej psychopatologii schizofrenicznej („suma objawów schizofrenii”), dodając do siebie nasilenie wszystkich ośmiu grup objawów. „Deficyty poznawcze” oceniano, posługując się tą samą czteropunktową skalą. „Deficyty poznawcze” oznaczają tu upośledzenie funkcji takich jak myślenie i pamięć rozumiane jako wtórne do rozwoju procesu schizofrenicznego. W trakcie oceny tej zmiennej w punkcie 2 starano się uwzględnić wpływ ewentualnych innych schorzeń somatycznych, a w szczególności neurologicznych, na funkcje poznawcze badanych, zachowując sobie możliwość odstąpienia od oceny w przypadkach wątpliwych. „Liczbę hospitalizacji” oraz liczbę dni łącznie spędzonych w szpitalu („dni w szpitalu łącznie”) ujmowano w skalach ilościowych, biorąc pod uwagę wyłącznie hospitalizacje stacjonarne na oddziałach ogólnopsychiatrycznych. Pozostałe uwzględnione zmienne porządkowe klasyfikowano na skali trzypunktowej („regresja”), pięciopunktowej („zdolności relacyjne”, „wyszkolenie”, „życie zawodowe”) lub sześciopunktowej („wgląd”, „poprawa kliniczna”) – z „głębką regresją”, „zdolnością do tworzenia dojrzałych więzi”, „wyszkoleniem wyższym”, „bardzo dobrym funkcjonowaniem zawodowym”, „pełnym wglądem” i „pełną remisją” jako górami skal. Układ skal został przejęty z formularzy TSAF i FAF skonstruowanych w Turku (patrz część I naszego cyklu), a zaadaptowanych przez naszych poprzedników badających pacjentów w punkcie 0, tak aby zachować ciągłość metodologiczną badania.

„Regresję” rozumiano jako powrót do wcześniejszych rozwojowo wzorców funkcjonowania psychicznego, w szczególności w obszarze mechanizmów obronnych oraz relacji z obiektem, pociągający za sobą zagubienie i bezradność. „Wgląd” rozumiano jako świadomość choroby psychicznej. Charakter dychotomiczny nadano następującym zmiennym: „psychoterapia w katamnezie”, „małżeństwo”, „śmierć przed punktem 2”, „śmierć przed 50 r.ż.” – z „korzystaniem z psychoterapii pomiędzy punktami 0 a 1”, „zawarciem małżeństwa”, „faktem śmierci przed punktem 2” oraz „faktem śmierci przed 50 r.ż.” jako górami skal. GAF (*Global Assessment of Functioning*) jest stupunktową skalą porządkową łączącą w sobie ocenę nasilenia psychopatologii oraz poziomu funkcjonowania społecznego. Uznano, że warunki niniejszego badania pozwalają na ocenę z dokładnością odpowiadającą przedziałom pięciopunktowym. „Dzietność” potraktowano jako zmienną ilościową. Warto zaznaczyć, że większość

parametrów dotyczących okresu przedchorobowego, a także punktów 0 oraz 1 zostało ocenionych w tych właśnie dwóch punktach czasowych, w bezpośrednim kontakcie z pacjentami i ich rodzicami. Jedynymi wyjątkami były: „wiek początku”, „liczba hospitalizacji”, „dni w szpitalu łącznie” oraz GAF, które oceniano retrospektywnie na podstawie opisów klinicznych sporządzonych przez pierwszych badaczy oraz danych uzyskanych w kwerendach szpitalnych.

Metody statystyczne

Ze względu na mnogość zmiennych zależnych oraz potencjalnych predyktorów, które zdecydowaliśmy się wziąć pod uwagę, zatrzymaliśmy się na poziomie korelacji dwustronnych, nie przechodząc na poziom analizy regresji, co wymagałoby dokonania znacznej wstępnej selekcji danych. Testy nieparametryczne (współczynnik Spearmana) uznaliśmy za bardziej adekwatne niż parametryczne z powodu braku jasności co do rozkładu normalnego badanych cech, dużej ilości danych odstających od średniej, a także z powodu dużej ilości danych dychotomicznych i porządkowych, a więc nie typowo ilościowych. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$, jednak ze względu na ciekawe tendencje wyłaniające się z analiz na słabszym poziomie istotności ($< 0,1$) zdecydowaliśmy się na ich ukazanie, pamiętając o słabej podbudowie statystycznej takich wniosków. W analizach korzystano z oprogramowania statystycznego: IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0, Armonk, NY: IBM Corp., Released 2012.

Ograniczenia pracy

Dostrzegamy bardzo poważne ograniczenia metodologiczne naszej pracy. Od okresu, w którym zbierano pierwsze dane, upłynęło 50 lat. W tym czasie znacząco zmieniła się cała psychiatria, w tym także rozumienie schizofrenii. Decyzje pierwszych badaczy dotyczące diagnozy pacjenta, podziału objawów schizofrenii na kategorie, sposobu ujęcia obciążeń rodzinnych, organicznych lub istotnych separacji w dzieciństwie (by pozostać tylko przy wybranych przykładach) były z pewnością umocowane w kulturze i wiedzy (nie tylko psychiatrycznej) tamtych czasów. Sama rediagnoza zespołów psychopatologicznych według kryteriów ICD-10 (choć dzięki rzetelności i wnikliwości opisów pierwszych badaczy wydaje się ona relatywnie miarodajna) z całą pewnością nie usuwa w pełni tych różnic. Konstrukcje skal, które dla dobra ciągłości metodologicznej starano się zachować, nie są pozbawione pewnej arbitralności. Ujęcie „problemów szkolnych” jako zawierających aspekt zarówno intelektualny, jak i emocjonalny, jest z pewnością zbyt szerokie i rozmyte. Także kategoria istotnych separacji skonstruowana jest na niezadowalającym poziomie ścisłości. Niewątpliwie słabością pracy jest fakt, że poza przypadkami szczególnie wątpliwymi nie uzgadniano wyników badania poszczególnych osób, a badacze indywidualnie i samodzielnie podejmowali decyzje co do punktacji w konkretnych kategoriach.

Ograniczeniem pracy jest też wyraźnie spadająca wraz z upływem czasu liczba osób badanych osobiście: w punkcie 0 jest to 69 osób, w punkcie 1 – 41, a w punkcie 2 już tylko 21. Należy zaznaczyć, że jedynie 12 osób (9 kobiet i 3 mężczyzn) zostało

zbadanych osobiście w każdym z punktów badania. Fakt, że wiele danych (dotyczących przebiegu leczenia, wykształcenia, pracy, życia osobistego, przeżywalności) udało się uzyskać z innych źródeł, może być jedynie częściową rekompensatą, obciążoną zresztą swoimi własnymi ograniczeniami.

Z punktu widzenia statystycznego praca zatrzymuje się na dość powierzchownym poziomie analiz, co zostało już omówione i uzasadnione w poprzednim podrozdziale. W kontekście rozważań na temat ograniczeń pracy warto zaznaczyć, że analizowany materiał został opracowany przez badaczy, którym szczególnie bliskie są psychodynamiczne teorie etiopatogenezy schizofrenii. Z naszego punktu widzenia paradygmat psychodynamiczny stanowi bardzo użyteczny model, w którym bez rozszczeń do powierzchownej i często fałszywej integracji spotkać się mogą ze sobą perspektywy: psychoanalityczna, neurobiologiczna i medyczna [19, 20].

Wyniki

Pierwszym obszarem analizy będą korelacje między głównymi zmiennymi wyjaśniającymi a obrazem choroby rejestrowanym zarówno w trakcie pierwszej hospitalizacji, jak i 5 lat oraz 45 lat później. Obszar ten ilustrują tabele 1–3.

Tabela 1. **Wiek zachorowania, typ początku zaburzenia oraz obecność obciążeń rozwojowych a obraz kliniczny choroby w punkcie 0**

Wyszczególnienie	Wiek początku	Dokładność daty początku	Obciążenie rodzinne	Obciążenie organiczne	Patologia EEG	Istotna separacja	Problemy szkolne
Autyzm 0	-0,20	0,17	-0,10	-0,13	-0,26	-0,17	-0,02
Apatia, abulia 0	-0,02	0,30*	-0,14	-0,04	0,20	-0,13	0,01
Objawy rozszczepienne 0	0,00	0,21+	0,16	-0,04	-0,05	0,10	0,17
Formalne zaburzenia myślenia 0	0,08	-0,31*	0,09	-0,16	0,37*	0,05	-0,31*
Objawy katatoniczne 0	-0,16	-0,35***	-0,10	0,05	0,12	-0,11	-0,09
Objawy hebefreniczne 0	-0,03	-0,12	-0,07	-0,13	0,09	0,16	-0,17
Urojenia 0	0,13	-0,07	0,28*	0,03	-0,34*	-0,01	0,10
Omamy 0	0,06	-0,07	0,23+	0,00	-0,01	0,12	-0,12
Suma objawów schizofrenii 0	0,05	-0,21+	0,15	-0,17	0,02	-0,03	-0,21

Współczynnik korelacji Spearmana

+ = $p < 0,1$

* = $p < 0,05$

*** = $p < 0,005$

Późniejszy wiek zachorowania oznacza większe prawdopodobieństwo, że dekompensacja będzie miała charakter raczej produktywny niż autystyczny, ale są to zależności słabe. Dużo większe znaczenie niż wiek ma charakter początku zaburzenia. Skryty początek dość wyraźnie koreluje z większym nasileniem objawów apatyczno-abulicznych oraz (w mniejszym stopniu) objawów autystyczno-rozszczepiennych, a także z mniejszym prawdopodobieństwem formalnych zaburzeń myślenia i objawów katatonicznych (tu występuje szczególnie silna zależność). Taki początek schizofrenii skutkuje pierwszą dekompensacją o typie raczej skąpoobjawowym. Istnienie obciążenia rodzinnego schizofrenią przekłada się na raczej bogaty, urojeniowo-omamowy obraz pierwszej dekompensacji. W przypadkach, w których stwierdzano patologię EEG, rzadziej z kolei występowały urojenia, a za to częściej formalne zaburzenia myślenia.

Ujemne korelacje przedchorobowych problemów szkolnych z nasileniem formalnych zaburzeń myślenia oraz z sumarycznym nasileniem objawów schizofrenii w punkcie 0 przypominają dane uzyskane dla rozlanego typu początku zaburzenia. Można przypuszczać, że te dwie subpopulacje w znaczącym stopniu pokrywały się ze sobą. Z kolei korelacje obciążenia organicznego oraz istotnej separacji w dzieciństwie wobec wyjściowej psychopatologii okazały się mało wyraziste i niecharakterystyczne.

Tabela 2. Wiek zachorowania, typ początku zaburzenia oraz obecność obciążeń rozwojowych a obraz kliniczny choroby w punkcie 1

Wyszczególnienie	Wiek początku	Dokładność daty początku	Obciążenie rodzinne	Obciążenie organiczne	Patologia EEG	Istotna separacja	Problemy szkolne
Autyzm 1	-0,08	0,35*	-0,20	-0,10	0,49*	-0,12	-0,01
Apatia, abulia 1	-0,13	0,17	-0,19	-0,10	0,56*	-0,06	-0,02
Objawy rozszczepienne 1	-0,03	0,29+	-0,14	-0,12	0,03	-0,04	-0,18
Formalne zaburzenia myślenia 1	-0,11	0,17	-0,28+	-0,20	0,03	-0,07	-0,20
Objawy katatoniczne 1	0,21	0,17	0,29+	0,24	0,46*	-0,07	0,09
Objawy hebefreniczne 1	-0,13	0,22	-0,07	-0,10	-	0,41**	-0,16
Urojenia 1	-0,10	0,08	-0,22	0,12	0,14	0,04	-0,20
Omamy 1	0,01	-0,18	-0,16	-0,10	0,24	-0,12	-0,17
Suma objawów schizofrenii 1	-0,09	0,30+	-0,22	-0,09	0,42+	-0,03	-0,13

współczynnik korelacji Spearmana

+ = $p < 0,1$

* = $p < 0,05$

** = $p < 0,01$

Skryty początek zaburzenia na poziomie punktu 1 nadal przekłada się na obraz raczej autystyczno-rozszepienny, ale na tym etapie jest to schizofrenia już dużo bogatsza objawowo. Z kolei u osób rodzinie obciążonych schizofrenią nasilenie objawów jest słabsze, wyjątek stanowi symptomatologia katatoniczna. Pacjenci, u których w punkcie 0 rozpoznawano istotną patologię EEG, ujawniają na etapie punktu 1 znacząco większe nasilenie objawów autystycznych, apatyczno-abulicznych i katatonicznych. Jest to też predyktor w najsilniejszym stopniu zapowiadający bogatą ogólną objawowość w punkcie 1. Istotna separacja w dzieciństwie koreluje z bardzo istotnym i bardzo wybiórczym nasileniem objawów hebefrenicznych w punkcie 1. Obciążenie organiczne zaczyna po 5 latach chorowania wiązać się z pewną preferencją dla ekspresji katatonicznej. Badanych z przedchorobowymi problemami szkolnymi na poziomie punktu 1 cechuje raczej pewne wyciszenie dynamiki przebiegu choroby.

Tabela 3. Wiek zachorowania, typ początku zaburzenia oraz obecność obciążeń rozwojowych a obraz kliniczny choroby w punkcie 2

Wyszczególnienie	Wiek początku	Dokładność daty początku	Obciążenie rodzinne	Obciążenie organiczne	Patologia EEG	Istotna separacja	Problemy szkolne
Autyzm 2	-0,11	0,45*	0,27	0,20	0,00	-0,37+	-0,11
Apatia, abulia 2	-0,09	0,27	0,29	0,08	0,00	-0,23	-0,19
Objawy rozszepienne 2	-0,05	0,53*	0,20	0,05	-0,07	-0,38+	-0,21
Formalne zaburzenia myślenia 2	-0,15	0,63***	0,21	-0,05	-0,30	-0,39+	-0,14
Objawy katatoniczne 2	0,15	0,27	0,51*	-0,17	0,32	-0,18	-0,30
Objawy hebefreniczne 2	-0,06	0,69***	0,18	0,07	-0,22	-0,37+	0,00
Urojenia 2	0,05	0,06	0,19	0,12	-0,41	-0,16	0,11
Omamy 2	0,32	0,16	-0,12	0,19	-	-0,07	0,17
Suma objawów schizofrenii 2	-0,01	0,51*	0,36	0,10	0,07	-0,40+	-0,17

Współczynnik korelacji Spearmana

+ = $p < 0,1$

* = $p < 0,05$

*** = $p < 0,005$

Wiek zachorowania na poziomie punktu 2 pozostaje mało znaczącym predyktorem. Późniejszy wiek wybuchu choroby oznacza raczej mniejsze nasilenie wielu objawów, ale znaczącym wyjątkiem są objawy katatoniczne, a zwłaszcza omamy ($p < 0,16$). Skryty typ początku potwierdza swoje istotne znaczenie predykcyjne. Osoby o takim typie początku mają u progu starości znacząco więcej objawów, co

jest szczególnie widoczne w obszarze hebefrenii, formalnych zaburzeń myślenia, objawów rozszepiennych i autyzmu. Rodzinne obciążenie schizofrenią, choć koreluje także z ogólną objawowością w punkcie 2, okazuje się na tym tle dużo mniej istotnym czynnikiem predykcyjnym. Zwraca jednak uwagę, że w osi czasu następuje kolejne wyraźne wzmocnienie dodatniej relacji między rodzinnym obciążeniem schizofrenią a nasileniem objawów katatonicznych. Rozwojowe obciążenie organiczne i problemy szkolne po latach jawią się jako czynniki pozbawione znaczącego wpływu na dynamikę psychopatologii. Wpływy wczesnej patologii EEG także raczej rozwiewają się z czasem. Obecność istotnych separacji w dzieciństwie ujemnie koreluje z każdym rodzajem późnej psychopatologii. W najmniejszym stopniu dotyczy to objawów ściśle produktywnych. Ten właśnie predyktor zdecydowanie najsilniej z wszystkich przekłada się na mniejsze ogólne nasilenie objawów.

Tabela 4 opisuje zależność między badanymi zmiennymi wyjaśniającymi a efektami leczenia osiągniętymi w trakcie pierwszej hospitalizacji.

Tabela 4. Wiek zachorowania, typ początku zaburzenia oraz obecność obciążeń rozwojowych a efekty leczenia w punkcie 0

Wyszczególnienie	Wiek początku	Dokładność daty początku	Obciążenie rodzinne	Obciążenie organiczne	Patologia EEG	Istotna separacja	Problemy szkolne
Poprawa kliniczna 0	0,00	-0,33***	0,05	0,22+	-0,12	-0,04	0,15
Wgląd 0	0,11	-0,20	0,04	-0,15	-0,02	0,00	-0,10
Zdolności relacyjne 0	-0,04	-0,16	0,04	-0,01	-0,13	-0,03	0,03

Współczynnik korelacji Spearmana

+ = $p < 0,01$

*** = $p < 0,005$

Jak widać, jedynym naprawdę istotnym predyktorem okazuje się typ początku zaburzenia. Skryty typ początku schizofrenii wyraźnie przekłada się na słabszą poprawę kliniczną na koniec pierwszego pobytu w szpitalu.

Tabele 5 i 6 przedstawiają korelacje analizowanych predyktorów z wybranymi wskaźnikami późniejszego przebiegu choroby oraz jej leczenia w punktach 1 i 2.

Tabela 5. Wiek zachorowania, typ początku zaburzenia oraz obecność obciążeń rozwojowych a niektóre wskaźniki późniejszego przebiegu choroby oraz jej leczenia dotyczące punktu 1

Wyszczególnienie	Wiek początku	Dokładność daty początku	Obciążenie rodzinne	Obciążenie organiczne	Patologia EEG	Istotna separacja	Problemy szkolne
Deficyty poznawcze 1	-0,38*	0,28+	0,14	-0,10	0,24	0,05	-0,09
Liczba hospitalizacji 1	0,10	-0,03	0,03	0,10	-0,02	0,14	0,00
Dni w szpitalu łącznie 1	0,10	0,01	-0,06	0,00	-0,06	0,05	-0,03
Regresja 1	-0,07	0,33*	-0,11	0,05	0,53*	-0,03	-0,07
Wgląd 1	0,03	-0,31*	-0,01	-0,12	-0,44+	0,28+	0,04
Poprawa kliniczna 1	0,09	-0,23	0,19	0,03	-0,52*	0,14	0,07
Zdolności relacyjne 1	-0,01	-0,20	0,39*	0,01	-0,15	0,13	-0,03
Psychoterapia w katamnezie 1	0,07	-0,06	-0,34*	-0,32*	-0,20	0,13	-0,24
GAF 1	-0,06	-0,28+	0,00	0,00	-0,26	0,08	0,16

Współczynnik korelacji Spearmana

+ = $p < 0,1$

* = $p < 0,05$

Późniejszy wiek początku to w punkcie 1 znacząco mniej deficytów poznawczych. Skryty początek zaburzenia rzuca wyraźny cień już na poziomie punktu 1. Osoby te są w tym momencie w głębszej regresji, mają gorszy chorobowy wgląd, więcej deficytów poznawczych i już dość wyraźnie odstają od innych badanych w aspekcie ogólnego funkcjonowania psychospołecznego (GAF 1). Z kolei poziom obciążenia rodzinnego i organicznego na poziomie punktu 1 nie ujawnia jakichkolwiek korelacji z wynikiem GAF 1. Jediną wybijającą się korelacją tych dwóch parametrów jest istotnie ujemna korelacja z faktem korzystania z psychoterapii w okresie katamnetycznym. Istnienie patologii EEG w punkcie 0 oznacza w punkcie 1 istotne obciążenie szczególnie w obszarach regresji, zmiany klinicznej i wglądu, co jest wynikiem zbieżnym z tym, który wcześniej wyłonił się z analizy obrazu psychopatologicznego rysującego się w punkcie 1. Pacjenci z istotnymi separacjami w rozwoju dysponują na etapie punktu 1 lepszym wglądem w chorobę, a ci z problemami szkolnymi w rozwoju rzadziej korzystają w okresie katamnetycznym z psychoterapii.

Tabela 6. Wiek zachorowania, typ początku zaburzenia oraz obecność obciążeń rozwojowych a niektóre wskaźniki późniejszego przebiegu choroby oraz jej leczenia dotyczące punktu 2

Wyszczególnienie	Wiek początku	Dokładność daty początku	Obciążenie rodzinne	Obciążenie organiczne	Patologia EEG	Istotna separacja	Problemy szkolne
Deficyty poznawcze 2	-0,15	0,54*	0,32	0,08	-0,08	-0,47*	-0,18
Liczba hospitalizacji 2	-0,10	-0,06	0,28*	0,10	-0,08	-0,12	-0,07
Dni w szpitalu łącznie 2	-0,12	0,08	0,19	0,04	-0,13	-0,14	-0,10
Regresja 2	-0,13	0,48*	0,29	0,18	-0,17	-0,34	-0,04
Wgląd 2	0,16	-0,55**	-0,39+	0,01	0,08	0,38+	0,16
Zdolności relacyjne 2	0,26	-0,45*	-0,29	-0,35	0,16	0,34	-0,05

Współczynnik korelacji Spearmana

+ = $p < 0,1$

* = $p < 0,05$

** = $p < 0,01$

Znaczenie późnego początku choroby wydaje się łagodnie ochronne, korelacje tego parametru nie uzyskują jednak nigdzie statystycznej istotności. Podobnie mało istotne okazują się po latach korelacje obciążenia organicznego, patologii EEG oraz problemów szkolnych. Zdecydowanie najbardziej znaczącym predyktorem okazuje się ponownie typ początku zaburzenia. Skryty początek oznacza w punkcie 2 przede wszystkim znacznie słabszy wgląd w chorobę, ale również więcej deficytów poznawczych, głębszą regresję oraz słabszą zdolność kontaktu. Wpływy obciążenia rodzinnego idą zasadniczo w tym samym kierunku, ale są znacznie słabsze. Pewna istotna różnica dotyczy liczby hospitalizacji oraz (w mniejszym stopniu) liczby dni spędzonych w szpitalu. Pod tym względem obciążenie rodzinne schizofrenią okazuje się istotnym predyktorem całkowitej liczby hospitalizacji w trakcie 45-letniego przebiegu choroby pacjentów. Jest to przy tym jedyny istotny w tej materii predyktor spośród wszystkich analizowanych w artykule. Obecność istotnych separacji w dzieciństwie jest czynnikiem ochronnym o kierunkach korelacji zbliżonych do wieku początku zaburzenia, jednak są to korelacje wyraźnie silniejsze. Dotyczy to szczególnie ujemnej korelacji z rozwojem późnych deficytów poznawczych, ale wyraźne są też ujemna korelacja z poziomem regresji oraz dodatnie związki z jakością wglądu oraz zdolności relacyjnych.

Tabela 7 ilustruje zależności między analizowanymi zmiennymi niezależnymi a niektórymi wskaźnikami późniejszego funkcjonowania społecznego.

Tabela 7. Wiek zachorowania, typ początku zaburzenia oraz obecność obciążeń rozwojowych a niektóre wskaźniki późniejszego funkcjonowania społecznego i psychospołecznego

Wyszczególnienie	Wiek początku	Dokładność daty początku	Obciążenie rodzinne	Obciążenie organiczne	Patologia EEG	Istotna separacja	Problemy szkolne
GAF 2	0,26	-0,55***	-0,27	-0,13	-0,02	0,26	-0,03
Wykształcenie 2	0,49***	0,10	-0,10	-0,10	-0,12	0,00	0,03
Ilość/jakość pracy 2	0,18	-0,47***	0,18	-0,04	-0,04	-0,03	-0,01
Stan cywilny 2	0,16	-0,32**	0,17	0,01	-0,11	-0,10	-0,03
Dzietność 2	0,17	-0,34*	0,31*	0,11	0,08	-0,01	-0,12
Śmierć przed punktem 2	0,10	0,16	0,25*	0,19	-0,10	0,03	0,01
Śmierć przed 50 r.ż.	0,06	0,22+	0,11	0,15	-0,01	-0,10	-0,11

Współczynnik korelacji Spearmana

+ = $p < 0,1$

* = $p < 0,05$

** = $p < 0,01$

*** = $p < 0,005$

Patologię EEG, obecność obciążenia organicznego oraz obecność problemów szkolnych wypada uznać za czynniki odległe nieistotne. Późniejszy wiek początku oraz obecność istotnych separacji w dzieciństwie podobnie pozytywnie korelują z ogólnym funkcjonowaniem psychospołecznym, jednak jeśli chodzi o inne parametry, to wpływ wieku zachorowania jest wyraźnie bardziej istotny, a wpływ istotnych doświadczeń separacyjnych praktycznie żaden. Znaczenie późniejszego wieku początku widoczne jest przede wszystkim w wybitnie pozytywnej korelacji z końcowym poziomem wykształcenia, inne parametry zyskują tu znacznie mniej. Typ początku zaburzenia także i w obszarze adaptacji społecznej okazuje się zdecydowanie najważniejszym predyktorem. Skryty początek przekłada się z wielką siłą na gorsze ogólne funkcjonowanie psychospołeczne, jak również na gorsze funkcjonowanie zawodowe oraz rodzinne (mniejsza szansa zawarcia związku małżeńskiego oraz niższa dzietność). Osoby z takim typem początku częściej umierały przed 50. r.ż. Wpływy obciążenia rodzinnego są sporo słabsze, ale też bardziej zróżnicowane. Ogólne funkcjonowanie psychospołeczne takich osób jest wprawdzie gorsze, ale w obszarach dotyczących życia zawodowego oraz osobistego obserwujemy korelacje pozytywne. Szczególnie zwraca uwagę statystycznie istotnie wyższy poziom dzietności. Ponadto osoby z obciążeniem rodzinnym schizofrenią żyły krócej, choć niekoniecznie były to śmierci bardzo wczesne.

Dyskusja

Jeśli chodzi o znaczenie wieku początku choroby oraz typu początku zachorowania, wyniki naszych analiz w zasadzie potwierdzają dane z literatury przedmiotu opisane we wstępie pracy. Późniejszy wiek zachorowania jawi się jako jedynie łagodnie korzystny czynnik rokowniczy. Zapowiada on mniejszą ilość deficytów poznawczych w 5 lat po pierwszej hospitalizacji, a jedyną znaczącą korelacją odległą jest ta z poziomem wykształcenia badanych. Należy ją uznać za dość oczywistą. Można wysunąć przypuszczenie, że dojrzałsze, lepiej ukształtowane ego okazuje się bardziej odporne na chorobę, o której wiemy, że zagraża psychicznej integralności jednostki. W zestawieniu z tym korelacje skrytego początku są jednak dużo bardziej znaczące. Oznacza on więcej objawów rozszczepiennych, autystycznych, a z czasem także hebefrenicznych i formalnych zaburzeń myślenia. U badanych z takim typem początku zaburzenia istnieje perspektywa narastania nasilenia objawów w kolejnych punktach czasowych. W przebiegu tak rozpoczynającej się schizofrenii klinicznie można się spodziewać gorszej poprawy w trakcie pierwszej hospitalizacji, większej ilości deficytów poznawczych, głębszej regresji, słabszego wglądu, słabszych zdolności relacyjnych. W aspekcie społecznym badani z taką charakterystyką uzyskiwali znacznie mniej punktów w skali GAF, funkcjonowali gorzej zawodowo, gorzej radzili sobie w życiu osobistym i częściej umierali przed 50. r.ż. Można zaryzykować tezę, że skryty początek zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia rozwoju choroby o typie bleulerowskim, to znaczy takiego, w którym ważną rolę odgrywać będą objawy nazywane przez Bleulera podstawowymi (*Grundsymptome*): autyzm, zaburzenia afektu, zaburzenia procesów kojarzeniowych oraz oparta na rozszczepieniu (*Spaltung*) ambiwalencja. Ta forma schizofrenii, mając w sobie taki procesualny rdzeń, wiązałaby się z gorszym rokowaniem.

W szerokim polu schizofrenii rozpoznawanej według kryteriów ICD-10 (opartych przecież w dużej mierze na ujęciu schneiderowskim) byłaby to oczywiście jedynie część przypadków, jedna z wielu możliwych ścieżek etiopatogenetycznych. W naszym badaniu obciążenia organiczne oraz trudności szkolne w rozwoju zapowiadają jedynie rzadsze korzystanie z leczenia psychoterapeutycznego w okresie pierwszych 5 lat po pierwszej hospitalizacji. Być może przekładają się one na niższy poziom refleksyjności, która jest przecież cechą bardzo wyraźnie ułatwiającą skorzystanie z relacji psychoterapeutycznej.

Dość ciekawe, ale trudne do interpretacji są korelacje patologii EEG. Koreluje ona w kontrastowy sposób z wyjściowymi zaburzeniami treści (ujemnie) i formy myślenia (dodatnio), a 5 lat później oznacza ogólnie żywszą symptomatologię schizofrenii, szczególnie w zakresie objawów autystyczno-apatyczno-abulicznych i katatonicznych. Efekty te w perspektywie odległej rozwiewają się. Żywość przeobrażeń mentalnych, niezaprzeczalna we wczesnym okresie schizofrenii, ma również, jak widać, swoją neuroelektryczną reprezentację.

W naszych analizach interesujące okazały się odległe korelacje rodzinnego obciążenia występowaniem schizofrenii. Badani ci częściej mieli objawy katatoniczne, co łatwo odnieść do często spotykanego poglądu o dużym znaczeniu komponenty

biologicznej i genetycznej w etiologii katatonii. Byli również częściej hospitalizowani i nieco wcześniej umierali, choć nie wydaje się, żeby można to było wytłumaczyć cięższym przebiegiem chorowania. Możliwe, że zależności te (podobnie jak większą dzietność tej grupy chorych) można tłumaczyć identyfikacją badanych z chorującymi na schizofrenię bliskimi, a zwłaszcza z rodzicami.

W naszym badaniu obecność istotnych separacji w rozwoju korelowała dodatnio z nasileniem objawów hebefrenicznych w 5 lat po pierwszej hospitalizacji oraz z mniejszym nasileniem każdego typu psychopatologii, ale szczególnie objawów klasycznie bleulerowskich w punkcie 2. W obu punktach katamnezy parametr ten przekładał się na pełniejszy wgląd, a w punkcie 2 również na mniejszą ilość deficytów poznawczych. Można więc mówić o korelacjach o wydźwięku ochronnym, dotyczących aspektów klinicznych, przy czym siła tych korelacji wydaje się nawet nieco rosnąć w linii czasu. Być może, w kontraście do omówionej wcześniej schizofrenii o skrytym początku, mamy tu do czynienia z postacią o charakterze bardziej psychogennym, która stanowiłaby kolejną możliwą ścieżkę etiopatologiczną w obrębie niezwykle przecież pojemnego kręgu schizofrenii rozumianej według kategorii ICD-10. Dodatnia korelacja z nasileniem objawów hebefrenicznych w punkcie 1 jest bardzo ciekawa, gdyż fenomenologicznie objawy te często bywają mylone z objawami dysocjacyjnymi, które z kolei są przecież typową kliniczną konsekwencją psychicznej traumy.

Wnioski

1. Najistotniejszym czynnikiem predykcyjnym zarówno w obszarze klinicznym, jak i społecznym okazał się rozlany typ początku EOS.
2. Późniejszy wiek zachorowania oraz obecność istotnych separacji w rozwoju prawdopodobnie są predyktorami o łagodnym znaczeniu ochronnym, przy czym rola doświadczeń separacyjnych wydaje się istotniejsza, zwłaszcza klinicznie.
3. Nie wykazano znaczących korelacji obciążeń organicznych okresu przedchorobowego z późniejszym przebiegiem schizofrenii.
4. Rodzinne obciążenie schizofrenią koreluje z obecnością objawów o typie katatonicznym w późniejszym przebiegu choroby, z większą częstością hospitalizacji oraz z nieco wcześniejszą śmiercią.

Podziękowania

Serdecznie dziękujemy wszystkim szpitalom i oddziałom psychiatrycznym, które umożliwiły nam dostęp do swoich archiwów. Szczególne podziękowania kierujemy do dyrekcji Szpitala Neuropsychiatrycznego im. dr. Józefa Babińskiego w Krakowie, którego bogate archiwum było dla nas cennym źródłem wiedzy o przebiegu leczenia i życia wielu badanych przez nas osób.

Piśmiennictwo

1. Ślosarczyk M, Ślosarczyk K, Furgał M. *45-letnie badania katamnesticzne schizofrenii młodzieńczej. Część I: przedchorobowe wartości wskaźników psychologicznych i relacyjnych a późniejszy przebieg choroby oraz długofalowe funkcjonowanie społeczne pacjentów*. Psychiatr. Pol. (w druku).
2. Remschmidt H. red. *Schizophrenia in children and adolescents*. Cambridge: Cambridge University Press; 2001.
3. Cechnicki A. *Schizofrenia – proces wielowymiarowy. Krakowskie prospektywne badania przebiegu, prognozy i wyników leczenia schizofrenii*. Warszawa: Instytut Psychiatrii i Neurologii; 2011.
4. Remschmidt HE, Schulz E, Martin M, Warnke A, Trott GE. *Childhood-onset schizophrenia: History of the concept and recent studies*. Schizophr. Bull. 1994; 20(4): 727–745.
5. Asarnow JR, Tompson MC, McGrath EP. *Annotation: Childhood-onset schizophrenia: Clinical and treatment issues*. J. Child. Psychol. Psychiatry 2004; 45(2): 180–194.
6. Röpcke B, Eggers C. *Early-onset schizophrenia. A 15-year follow-up study*. Eur. Child. Adolesc. Psychiatry 2005; 14(6): 341–350.
7. Amminger GP, Henry LP, Harrigan SM, Meredith GH, Alvares-Jimenes M, Herrman H i wsp. *Outcome in early-onset schizophrenia revisited: Findings from the Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study*. Schizophr. Res. 2011; 131(1–3): 112–119.
8. Xu L, Guo Y, Cao Q, Li X, Mei T, Ma Z. *Predictors of outcome in early-onset schizophrenia*. BMC Psychiatry 2020; 20(1): 67.
9. Schmidt M, Blanz B, Dippe A, Koppe T, Lay B. *Course of patients diagnosed as having schizophrenia during first episode occurring under age 18 years*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 1995; 245(2): 93–100.
10. Greenstein DK, Wolfe S, Gochman P, Rapoport JL, Gogtay N. *Remission status and cortical thickness in childhood-onset schizophrenia*. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 2008; 47(10): 1133–1140.
11. Isohanni M, Murray GK, Jokelainen J, Croudace T, Jones BP. *The persistence of developmental markers in childhood and adolescence and risk for schizophrenic psychoses in adult life. A 34-year follow-up of the Northern Finland 1966 birth cohort*. Schizophr. Res. 2004; 71(2–3): 213–225.
12. Oie M, Sundet K, Ueland T. *Neurocognition and functional outcome in early-onset schizophrenia and attention-deficit/hyperactivity disorder: A 13-year follow-up*. Neuropsychology 2011; 25(1): 25–35.
13. Marneros A, Deister A, Rohde A. *Affektive, Schizoaffektive und Schizophrene Psychosen. Eine vergleichende Langzeitstudie*. Berlin–Heidelberg–New York: Springer; 1991.
14. Häfner H. *Risk and protective factors in schizophrenia*. Darmstadt: Springer-Steinkopff Verlag; 2002.
15. Werry JS, McClellan JM. *Predicting outcome in child and adolescent (early onset) schizophrenia and bipolar disorder*. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 1992; 31(1): 147–150.
16. Fleischhaker C, Schulz E, Tepper K, Martin M, Hennighausen K, Remschmidt H. *Long-term course of adolescent schizophrenia*. Schizophr. Bull. 2005; 31(3): 769–780.
17. Crow TJ. *The two-syndrome concept: Origins and current status*. Schizophr. Bull. 1985; 11(3): 471–486.

18. Ping-Nie P. *Schizophrenic disorders. Theory and treatment from a psychodynamic point of view*. Madison, Connecticut: International Universities Press, Inc.; 1979.
19. Drozdowski P. *Granice orientacji psychodynamicznej w psychoterapii*. W: de Barbaro B red. *Konteksty psychiatrii*. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; 2014. S. 93–109.
20. Gabbard GO. *Teoretyczne podstawy psychiatrii dynamicznej*. W: Gabbard GO. *Psychiatria psychodynamiczna w praktyce klinicznej*. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; 2009. S. 41–73.

Adres: Mariusz Ślosarczyk
Oddział Kliniczny Psychiatrii Dorosłych, Dzieci i Młodzieży
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
31-501 Kraków, ul. Kopernika 21A
e-mail: slosarczyk@poczta.onet.pl

Otrzymano: 15.04.2020
Zrecenzowano: 26.05.2020
Otrzymano po poprawie: 8.06.2020
Przyjęto do druku: 18.08.2020