
SOUBORNÉ REFERÁTY

Negativní příznaky schizofrenie

Příkryl R., Kučerová H.

Psychiatrická klinika LF MU a FN, Brno,
přednostka prof. MUDr. E. Češková, CSc.

SOUHRN

Negativní příznaky jsou považovány společně s kognitivním deficitem za korovou součást schizofrenie. Neurobiologické mechanismy, které podmiňují pozitivní a negativní příznaky schizofrenie, jsou s největší pravděpodobností odlišné. Zatímco etiopatogeneze negativních příznaků je spatřována v narušení specifických mozkových oblastí, tak příčiny pozitivních příznaků jsou nalézány spíše v nerovnováze mozkových neurotransmiterů. Negativní příznaky oproti pozitivním v mnohem větší míře ovlivňují sociální i pracovní zařazení pacientů, včetně jejich celkové kvality života. Oploštělá emotivita, ochuzení řeči, anhedonie, nedostatek vůle či psychomotorické zpomalení výrazně postihují schopnosti pacientů i v době, když pozitivní příznaky schizofrenie již vymizely. Větší závažnost negativních příznaků v začátku onemocnění také souvisí s nepříznivým průběhem onemocnění. I když míra ovlivnění negativních příznaků pomocí antipsychotik druhé generace je významnější než u antipsychotik generace první, přesto je považováno z klinického hlediska za neuspokojivé. Nedostatečně účinná léčba negativních příznaků je v současnosti považována za jeden z největších problémů léčby schizofrenie.

Klíčová slova: kognitivní deficit, negativní příznaky, schizofrenie.

SUMMARY

Příkryl R., Kučerová H.: Negative Symptoms of Schizophrenia

Together with cognitive deficit, negative symptoms are regarded as forming the core part of schizophrenia. The neurobiological mechanisms underlying positive and negative symptoms of schizophrenia seem to differ. While the etiopathogenesis of negative symptoms is described in terms of impairment of specific brain areas, the causes for positive symptoms are being associated with an imbalance of neurotransmitters in the brain. Unlike positive symptoms, negative symptoms affect the social and work involvement of patients including their overall quality of life to a much greater extent. Flattened emotions, impaired speech, anhedonia, lack of will or psychomotor slowdown continue to impair the patients' skills even after the positive symptoms have been removed. The greater severity of negative symptoms in the initial stages contributes to the severity of the illness, too. Although the extent to which negative symptoms can be alleviated using the second generation antipsychotics is greater than it was for the first generation antipsychotics, it is regarded as clinically unsatisfactory. The insufficient effect of therapy on negative symptoms is currently regarded as one of the greatest issues in treatment of schizophrenia.

Key words: cognitive deficit, negative symptoms, schizophrenia.

Čes. a slov. Psychiat., 104, 2008, No. 7, pp. 350–357.

ÚVOD

S nástupem moderních neurostimulačních technik mozku se objevují nové možnosti léčby celé řady neuropsychiatrických syndromů, které jsou klasickou, farmakologickou léčbou jen obtížně ovlivnitelné. Negativní příznaky schizofrenie představují jednu z těchto indikací, a to zejména pro repetitivní transkraniální magnetickou stimulaci (rTMS). I když je stimulační léčba pomocí rTMS zaměřena výhradně na prefrontální kortex, problematika negativních příznaků je více komplexní. Ambicí

článku je poskytnout čtenáři základní informace o etiopatogenezi negativních příznaků s důrazem na výsledky neuroobrazovacích metod mozku, posoudit jejich vztah ke kognitivnímu deficitu a nastínit současné možnosti farmakologické intervence.

Negativní příznaky představují důležitou dimenzi schizofrenie

Schizofrenie je závažné duševní onemocnění, jejíž prevalence je cca 1% v běžné populaci. Její etiopatogeneze však není dosud uspokojivě objasněna.

Timothy Crow se domnívá, že neurobiologické mechanismy, které podmiňují pozitivní a negativní příznaky schizofrenie, jsou s největší pravděpodobností odlišné [18]. Zatímco etiopatogeneze negativních příznaků je spatřována v narušení specifických mozkových oblastí, tak příčiny pozitivních příznaků jsou nalézány spíše v nerovnováze mozkových neurotransmitérů. Pozitivní psychotické příznaky jsou u schizofrenie snadněji rozpoznatelné a následně i léčebně lépe ovlivnitelné než příznaky negativní. Ty však oproti pozitivním příznakům v mnohem větší míře ovlivňují sociální i pracovní zařazení pacientů, včetně jejich celkové kvality života. Oploštělá emotivita, ochuzení řeči, anhedonie, nedostatek vůle či psychomotorické zpomalení výrazně postihují schopnosti pacientů i v době, když pozitivní příznaky schizofrenie již vymizely. Větší závažnost negativních příznaků v začátku onemocnění také souvisí s nepříznivým průběhem onemocnění. I když míra ovlivnění negativních příznaků pomocí antipsychotik druhé generace je významnější než u antipsychotik generace první, přesto je považována z klinického hlediska za neuspokojivou. Nedostatečně účinná léčba negativních příznaků je v současnosti považována za jeden z největších problémů léčby schizofrenie [32].

Historické aspekty negativních příznaků schizofrenie

Negativní příznaky schizofrenie představují ztrátu nebo vymizení normálních duševních funkcí či chování. Jsou charakterizovány narušením afektivity a emotivity, sociálních interakcí, motivací a k cíli zaměřeného chování. Tyto příznaky byly rozpoznány a popsány již průkopníky výzkumu schizofrenie, jako byli Emil Kraepelin či Eugen Bleuler, kteří je považovali za klíčové, základní příznaky tohoto onemocnění [5]. Kraepelin popsal „oslabení těch emočních aktivit, které vedou k trvalému zeslábnutí vůle“ jako hlavní příčiny klinických stavů, které v současnosti hodnotíme jako negativní příznaky schizofrenie [5]. Bleuler definoval příznaky, které považoval u schizofrenie za primární, jako korové, vyskytující se v každém období onemocnění. Mezi tyto základní korové příznaky řadí rozvolnění slovních asociací, oploštění afektivity, narušenou pozornost, poruchu vůle, nerozhodnost či autismus, tedy příznaky, které se většinou kryjí se současnou charakteristikou negativních příznaků [5]. Navzdory časnému zájmu a zdůrazňování významu negativních příznaků pro průběh onemocnění, zájem o ně ve druhé polovině dvacátého století opadal. Důvodů lze spatřovat několik. Na prvním místě je třeba jmenovat upřednostňování pozitivních příznaků schizofrenie, jako jsou zejména bludy či sluchové halucinace, které v akutních fázích onemocnění dominují klinickému obrazu a jsou lépe rozpoznatelné než příznaky negativní. Pozitivní příznaky schizofrenie mají také závažnější bezpro-

střední důsledky ve vztahu k ohrožení zdraví či bezpečnosti pacienta a jeho okolí. S těmito fakty souvisel také vývoj diagnostických kritérií, které zdůrazňují zejména pozitivní příznaky a upřednostňují je před příznaky negativními [5]. Antipsychotika I. generace ovlivňovala zejména pozitivní příznaky schizofrenie, jejich účinnost na negativní byla minimální [38]. Naopak antipsychotika I. generace způsobovala tzv. neuroleptickou dysforii, která vedla k příznakům překrývajících se s korovými negativními příznaky.

Základní klinické domény negativních příznaků schizofrenie

V současnosti však již není sporu, že zlepšené rozpoznání a povědomí o negativních příznacích schizofrenie jsou základními kroky, které by měly vést ke zlepšenému fungování pacientů s negativními příznaky [32]. U schizofrenie bylo definováno pět základních klinických domén negativních příznaků. Ty se z velké části kryjí s korovými příznaky schizofrenie definovanými Eugenem Bleulem. Mezi základní klinické domény byly zařazeny poruchy komunikace, narušení afektivity, zhoršená schopnost socializace, snížení schopnosti se radovat a narušení motivace. Porucha komunikace (alogie) představuje ochuzení řeči, pacient hovoří málo či řeč je obsahově chudá. Narušení afektivity (oploštělá afektivita) znamená omezení rozsahu emotivity společně se ztrátou nonverbální komunikace. Zhoršená schopnost socializace (asocialita) vede k omezení sociálního života a kontaktů, pacient má málo přátel, většinu času tráví osamocen, má nízký zájem o partnerské vztahy, včetně sexuálních aktivit. Snížení schopnosti se radovat (anhedonie) znamená neschopnost vyjadřovat radost, mít z něčeho potěšení, užívat si osobních zájmů. Snížená motivace (abulie) je charakterizována sníženou touhou, potřebou, pacienti mají problém podstoupit a dokončit běžné denní povinnosti a úkoly, mohou mít i nedostatečnou péči o sebe, o svůj zevnějšek, včetně osobní hygieny [32].

Negativní příznaky schizofrenie se podle předpokládaného původu dělí na primární a sekundární. Zatímco sekundární negativní příznaky mohou být nejčastěji způsobeny medikací antipsychotiky I. generace současně s přítomnými pozitivními příznaky, či se vzájemně překrývají s příznaky depresivními, primární negativní příznaky představují vlastní etiopatogenetický fenomén schizofrenie. Pokud v klinickém obraze dominují primární negativní příznaky, hovoříme o tzv. deficitním syndromu schizofrenie.

Vzrůstající povědomí o významu negativních příznaků schizofrenie pro prognózu onemocnění či skutečnost, že pravděpodobně představují odlišnou neurobiologickou formu schizofrenie, vede k tomu, že mnoho výzkumníků i kliniků v současné době považuje negativní příznaky za korový deficit schi-

zofrenie, důležitější rozměr onemocnění než-li pozitivní příznaky [5]. To je důležité k pochopení jak rozdílné příznaky charakterizují a oddělují od sebe jednotlivé subtypy onemocnění, jak jednotlivé formy onemocnění mohou mít odlišnou etiopatogenezi [14, 15, 17], a proto také potřebují odlišné léčebné přístupy [32].

Problematika rozpoznání negativních příznaků schizofrenie

Jedním z důvodů, proč jsou negativní příznaky obtížně posuzovány a diagnostikovány v každodenní klinické praxi, je skutečnost, že jsou obtížně rozpoznatelné, zejména pak, pokud jsou vyjádřeny v mírném stupni. Negativní příznaky nemusí být snadno zřejmé, protože představují snížení nebo ztrátu normálního chování, které mohou být nevýrazné. Nemusí být patrné samotnému pacientovi, jeho přátelům, příbuzným či pečovateltům, a proto mohou uniknout i odborníkovi. Negativní příznaky také mohou způsobit, že pacientovo chování je klidné, tiché, nenápadné, uzavřené, bez zjevných problémů, takže mohou být paradoxně považovány za příznivý aspekt schizofrenie oproti skutečnosti, že vedou ke sníženému fungování, a tím i zapojení do normálního života. Vedle diagnostiky také měření míry závažnosti negativních příznaků není snadné. Některé příznaky mohou být rozpoznány již během klinického pohovoru v rámci psychiatrického vyšetření. Snížení kvality či kvantity řečové produkce společně s oploštěním efektivitvity mohou být prvními příznaky, které upozorní na přítomnost negativních příznaků [51].

Zatímco psychotické pozitivní příznaky schizofrenie mají tendenci být v průběhu onemocnění proměnlivé a různorodé, tak kognitivní deficit a negativní příznaky jsou více úporné a stabilní [26]. Rozlišení mezi kognitivním deficitem a negativními příznaky schizofrenie, případně mezi afektivními a negativními příznaky, nemusí být úplně jednoduché, protože se navzájem překrývají. Kognitivní deficit a negativní příznaky jsou spojeny s horší prognózou onemocnění. Zdá se, že mohou mít společnou či podobnou etiopatogenezi. Negativní příznaky jsou také některými autory považovány za důsledek základního kognitivního deficitu, který se projevuje na úrovni chování [5, 15]. Proti těmto názorům však stojí četné a znovu se potvrzující důkazy, že kognitivní deficit a negativní příznaky jsou oddělené domény schizofrenie s odlišnými projevy, rozdílnou etiopatogenezi, ale podobnými konečnými důsledky [27]. Nalezené korelace mezi příznaky těchto dvou domén mohou být zkreslovány vzájemným překrýváním definicí jednotlivých domén a měřících technik. Mnoho psychiatrických škál, které se užívají k hodnocení míry závažnosti negativních příznaků schizofrenie, zahrnuje také měření kognitivních příznaků. Afektivní a negativní příznaky schizofrenie se mohou překrývat.

Příznaky jako sebevražedné myšlenky či chování, anhedonie a apatie jsou společné jak pro afektivní, tak i negativní příznaky schizofrenie [50].

Schizofrenie jako neurovývojově neurodegenerativní onemocnění z pohledu neurozobrazovacích metod

Podle současných vědeckých poznatků je pravděpodobnost rizika onemocnění schizofrenií podmíněna časnými vývojovými událostmi [47]. Avšak progresivní povaha onemocnění projevující se po propuknutí schizofrenie prakticky vylučuje, že by celý rozměr této choroby mohl být způsoben pouze statickými změnami, které by byly vyvolány a způsobeny proběhlým a již ukončeným etiopatogenetickým neurovývojovým procesem. Neurodegenerativní proces s největší pravděpodobností přispívá k progresi onemocnění, a tím i ke zhoršování negativních příznaků v průběhu onemocnění [17]. Důkazy pro přítomnost neurodegenerativního procesu pocházejí z mnoha zdrojů, zejména pak ze zobrazovacích metod mozku, které prokazují úbytek šedé mozkové hmoty v souvislosti s trváním schizofrenie [9, 44].

Míra, jakou neurovývojový a neurodegenerativní proces přispívají ke vzniku negativních příznaků schizofrenie, není dosud spolehlivě objasněna. Časný neurovývojový defekt může způsobit rozvoj progresivní neurodegenerativní kaskády, která se může projevit již na počátku propuknutí schizofrenie během adolescence. Jakmile neurodegenerativní proces pokračuje, příznaky schizofrenie se progresivně zhoršují [51]. Etiopatogeneze negativních příznaků je podle mnoha výzkumníků spojována s narušením určitých oblastí mozku [9]. Závažnost negativních příznaků byla korelována s nálezy strukturálních i funkčních neurozobrazovacích studií, byly hledány rozdíly mezi pacienty s výraznými negativními příznaky oproti pacientům, u nichž nebyly vyjádřeny. Strukturální neurozobrazovací studie opakovaně prokázaly, že negativní příznaky schizofrenie jsou spojeny s úbytkem šedé mozkové hmoty, a to zejména v temporálním laloku [2, 49]. V souvislosti s negativními příznaky byla vedle temporálního laloku zkoumána pomocí MRI (zobrazování magnetickou rezonancí) struktura zejména frontálního mozkového laloku [2, 48, 49, 56, 57]. Anderson vyšetřoval 16 pacientů s výraznými negativními příznaky pomocí MRI a našel u nich úbytek šedé mozkové hmoty v levém temporálním a předním amygdalárním komplexu [2]. Sigmundson ve své MRI morfometrické studii u 27 pacientů s výraznými negativními příznaky schizofrenie našel oproti zdravé kontrole úbytek šedé i bílé hmoty levé mozkové hemisféry v oblastech temporálního laloku, předního cingula a mediálního frontálního kortexu. Úbytek mozkové tkáně v neprospěch pacientů byl považován za významný, jelikož dosahoval ztráty až 14 % oproti zdravým

kontrolám [49]. Je zajímavé, že Sanfilipo nalezl podobný rozsah úbytku prefrontální bílé hmoty (11-15 %) u pacientů s dominujícími negativními příznaky schizofrenie. Ztráta mozkové hmoty prefrontálně byla výraznější než úbytek mozkové tkáně jiných oblastí mozku, kde v průměru dosahoval 6 až 8 % [48]. Také Wible ve své studii prokázal souvislost mezi sníženým objemem frontálního laloku mozku a přítomností negativních příznaků schizofrenie [56]. Studie MRI, využívající techniku DTI (diffusion tensor imaging), potvrdily nálezy strukturálních MRI studií zjištěním úbytku integrity bílé hmoty v inferiorních frontálních oblastech mozku [57].

Také funkční zobrazovací metody našly mozkové abnormality, a to zejména snížený krevní průtok v pravé mozkové hemisféře, v temporálním a ventrálním prefrontálním kortexu [45] a v levém thalamu [41]. Potkin prokázal, že glukózový metabolismus mozku je odlišný u pacientů s dominujícími negativními příznaky schizofrenie oproti pacientům s bludy a halucinacemi [45]. Většina funkčních neurozobrazovacích studií přičítá etiopatogenezi negativních příznaků deficitu funkce dorsolaterálního prefrontálního kortexu [13], případně mediálního prefrontálního kortexu [20]. Pacienti se schizofrenií mají tzv. hypofrontalitu, která je definována poklesem perfuze či glukózového metabolismu frontálního kortexu v klidovém stavu a nebo neschopností frontálního kortexu zvýšit svoji neuronální aktivitu v reakci na příslušný kognitivní aktivační úkol [39]. Neuronální klidový stav byl definován Nancy Andreasenovou [4] jako stav volně plynoucích myšlenek (REST: random episodic silent thinking). Absolutní hodnota frontální perfuze je u pacientů se schizofrenií snižena, případně zůstává nezměněná a fenomén fyziologického zvýšení frontální perfuze je oslaben nebo zcela chybí. Frontální kortex, zejména dominantní mozkové hemisféry, tedy častěji levé, má u schizofrenie narušenou funkci a je spojován s etiopatogenezí negativních příznaků schizofrenie [25]. Nálezy sníženého prefrontálního metabolismu jsou v souladu s historicky první studií s PET (pozitronová emisní tomografie) u schizofrenie vůbec [12]. Z klidových studií 50 % potvrdilo hypofrontalitu [4, 54]. Téměř všechny studie však potvrzují aktivační hypofrontalitu. Weinberger popsal narušenou prefrontální aktivaci při zatížení kognitivním paradigmatem Wisconsinským testem třídění karet (WCST) u pacientů s chronickou schizofrenií, kteří však měli paradoxně normální klidovou frontální perfuzi [54]. Chen se domnívá, že přetrvávající temporální hypoaktivita levé mozkové hemisféry, navzdory dosažení klinické remise, může být rizikovým faktorem pro další relapsy, případně rozvoj farmakorezistence [16]. Případná farmakorezistence, negativní příznaky a kognitivní deficit jsou fenomény, které spojuje narušená prefrontální metabolická aktivita. S negativními příznaky a syndromem psy-

chomotorického zpomalení spojil frontální hypoaktivitu i Liddle [37]. U negativních příznaků schizofrenie bylo rovněž nalezeno snížení metabolismu v thalamu, frontální a parietální kůře [52], eventuelně v pravé dorsolaterální prefrontální kůře [30, 57]. Negativní příznaky jsou tedy spojeny s výraznější redukcí šedé a bílé mozkové hmoty a narušenou funkcí specifických mozkových oblastí. Tento závěr je ve shodě s původní hypotézou Timothy Crowa o rozlišení schizofrenie na první a druhý typ [17]. Navíc se ukazuje, že neuronálním substrátem negativních příznaků je zejména prefrontální kortex, který má četné a bohaté neuronální spoje s předními temporálními strukturami mozku [51].

Zobrazovací metody v souladu s postmortem studiemi prokazují u schizofrenie funkční i strukturální abnormality zejména v mozkových oblastech frontálního a vnitřního temporálního laloku. Vzájemné neuronální spoje, zprostředkované hlavně dopaminem, glutamátém či gama-aminomáselnou kyselinou, jsou mezi korovými (zejména frontální lalok, přední cingulum a temporální lalok) a podkorovými oblastmi (thalamus, bazální ganglia, hipokampus, amygdala aj.) narušené a nefunkční. Funkční zobrazovací techniky umožňují identifikovat narušené neuronální okruhy spojené s určitým endofenotypem schizofrenie. Negativní příznaky schizofrenie jsou spojovány se sníženou neuronální aktivitou kůry frontálních a temporálních laloků. Hypometabolismus mozečku se potom pravděpodobně spolupodílí na nižší aktivitě neuronálních drah mezi mozečkem, thalamem a frontálním lalokem. Narušené neuronální okruhy mohou být důsledkem či kompenzací narušeného frontálního laloku. Pro patofyziologický podklad negativních příznaků schizofrenie se zdá být klíčové zejména narušení okruhů mezi mozkovou kůrou, thalamem a mozečkem a spojů mezi limbickým systémem a frontálním lalokem [45]. Dysfunkce těchto neuronálních sítí bude s největší pravděpodobností neurobiologickým podkladem negativních příznaků schizofrenie [50].

Negativní příznaky a kognitivní deficit schizofrenie – společný či odlišný fenomén?

Negativní příznaky a kognitivní deficit sdílejí u schizofrenie řadu společných charakteristik. Jejich prevalence, průběh, význam pro prognózu či vzájemné souvislosti s různými aspekty každodenních funkčních aktivit se zdají být velmi podobné. Závažnost negativních příznaků navíc pozitivně koreluje s mírou kognitivního deficitu v průřezových studiích s pacienty se schizofrenií. Naopak nejsou nalézány korelace s jinými aspekty schizofrenie, jako například se závažností pozitivních příznaků. Pozitivní korelace mezi negativními příznaky a kognitivním deficitem jsou poměrně konzistentní bez ohledu na věk pacientů či průběh one-

mocnění od prvních epizod schizofrenie až po chronické, dlouhodobě institucionalizované pacienty. Nalézané korelace jsou obvykle střední síly ($r=30$). U pacientů s první epizodou schizofrenie jsou nalézány středně silné korelace mezi většinou kognitivních domén a emočním oploštěním, alogií a apatií [46]. Ve studiích s chronickými pacienty se schizofrenií jsou nalézány střední korelace mezi závažností negativních příznaků a výkonem v učení, schopností přesunu pozornosti, párově asociační paměti a slovní plynulostí [43]. Vztah negativních příznaků ke schopnosti přesunu pozornosti či narušené slovní plynulosti je nalézán také u klinicky stabilizovaných pacientů [6]. U pacientů se zachovanou sociální i pracovní funkční kapacitou jsou nalézány jiné vztahy mezi negativními příznaky a kognicí. Se závažností negativních příznaků totiž korelovaly jen slovní plynulost a slovní učení, avšak ne přesun pozornosti hodnocený verzí B testu cesty [29]. Dle metaanalýzy, která shrnuje výsledky studií posuzujících vztah mezi negativními příznaky a kognitivním deficitem u schizofrenie, se ukazuje, že tyto dvě domény mezi sebou mírně až středně silně korelují [28]. Z pohledu strategie léčby je podstatné, zda negativní příznaky a kognitivní deficit představují vzájemně příbuzné entity či nikoliv. V případě jejich příbuznosti by totiž nebylo nutné vyvíjet nové léčebné modality ovlivňující buď jen negativní příznaky nebo kognitivní deficit schizofrenie. V současnosti jsou u schizofrenie postulovány čtyři teoretické modely vysvětlující povahu vztahu negativních příznaků ke kognitivnímu deficitu [27]. První model navrhuje, že negativní příznaky a kognitivní deficit jsou identickými rysy schizofrenie, případně jen alternativní manifestací shodného etiopatogenetického modelu, a proto by mohly být terapeuticky ovlivněny stejným druhem léčby. Podle druhého modelu jsou negativní příznaky a kognitivní deficit samostatné entity sdílející však podobné etiopatogenetické faktory. Tato skutečnost by vysvětlovala silné pozitivní korelace mezi nimi. Podle tohoto modelu léčba jedné entity může příznivě ovlivňovat i druhou. Třetí model navrhuje, že negativní příznaky a kognitivní deficit jsou vzájemně oddělené a nezávislé fenomény schizofrenie, jejichž etiopatogenetické mechanismy však mohou být podobné. Léčba jedné entity může příznivě ovlivňovat průběh druhé, i když ne v takové míře jako v modelech jedna či dvě. Čtvrtý model se domnívá, že negativní příznaky a kognitivní deficit jsou vzájemně nezávislé domény s odlišnými etiopatogenetickými mechanismy. Vzájemné korelace mezi nimi potom tento model vysvětluje vlivem možné chyby měření či nějakou třetí proměnnou, za kterou považuje vztah výše zmiňovaných domén k jiným rysům schizofrenního onemocnění, což v konečném výsledku může způsobit korelace, které však jsou nepřímé [27]. Falešně pozitivní korelace mohou být také způsobeny charakterem hodnotících psychiatrických škál. Jednou z nejčastěji

užívaných klinických škál pro hodnocení schizofrenie je PANSS (the Positive and Negative Syndrome Scale) [31]. Několik položek této škály (např. narušené abstraktní myšlení, stereotypní myšlení, nesoustředivost), které hodnotí dle PANSS negativní, případně všeobecné příznaky schizofrenie, mají zcela zřejmou kognitivní složku [55]. Podle našeho názoru se nejvíce pravděpodobný jeví model číslo tři. Domníváme se, že negativní příznaky a kognitivní deficit schizofrenie představují poměrně nezávislé fenomény, jejichž etiopatogenetické mechanismy jsou vzájemně provázané. To vysvětluje, proč úspěšná léčba negativních příznaků schizofrenie ovlivňuje pozitivně i míru kognitivního deficitu, avšak ne v takovém rozsahu jako v případě klinického efektu.

Negativní příznaky schizofrenie, jejich léčba a důsledek pro průběh onemocnění

Přítomnost negativních příznaků schizofrenie je považována za nepříznivý prognostický faktor déleodobějšího průběhu onemocnění. Podle současného pohledu negativní příznaky a snad i kognitivní deficit a afektivní příznaky mají na sociální a pracovní fungování pacientů se schizofrenií větší dopad než příznaky pozitivní [7, 21]. V roce 2006 publikoval Bowie svoji analýzu týkající se důsledků negativních, afektivních a kognitivních příznaků na úroveň fungování 78 pacientů se schizofrenií. Negativní příznaky postihovaly interpersonální dovednosti nezávisle na kognici a afektivitě. Avšak depresivní příznaky postihovaly úroveň interpersonálních a pracovních dovedností. Úroveň kognitivních funkcí potom predikovala celkovou výkonovou kapacitu [8]. Negativní příznaky mohou být pochopitelně považovány za samostatnou, nezávislou doménu schizofrenie. Pokud v konkrétním případě však negativní příznaky a kognitivní deficit současně koexistují, pak přispívají k výraznějšímu narušení fungování a horšímu efektu léčby [23].

Jelikož antipsychotika I. generace negativní příznaky schizofrenie prakticky významněji neovlivňují, tak uvedení antipsychotik II. generace bylo spojováno s novou nadějí na průlom léčby negativních příznaků. Realita klinické praxe se však, bohužel, ukázala odlišná a údrava z negativních příznaků schizofrenie není v současnosti dosažitelná [24]. V současnosti dostupná léčba negativních příznaků vykazuje střední efektivitu a negativní příznaky nadále podstatně omezují údravu a každodenní běžné fungování pacientů. Dle doporučených vodítek léčby schizofrenie k dosažení optimálního efektu léčby je třeba kombinace psychofarmakoterapie s psychosociálními programy či rehabilitačními technikami [34]. Pro pacienty s negativními příznaky schizofrenie je však, bohužel, účast v těchto psychosociálních a rehabilitačních programech výrazně obtížnější a navíc současně také méně efektivní. Pacienti s nedeficitní

schizofrenií profitovali z programu zaměřeném na sociální dovednosti výrazně více než pacienti s deficitním syndromem [33].

Publikované intervenční studie poměrně konzistentně ukazují na skutečnost, že v současnosti dostupná farmakologická léčba negativních příznaků schizofrenie má poměrně malou míru účinnosti. Očekávání, že antipsychotika II. generace budou mít oproti I. generaci významně vyšší stupeň účinnosti na negativní příznaky schizofrenie, se v klinické praxi nenaplnila. Téměř všechny klinické studie s antipsychotiky II. generace zahrnují analýzy posuzující jejich účinnost na negativní příznaky schizofrenie a mnoho z nich užilo specifické statistické postupy za účelem snížení vlivu sekundárních příčin, jako jsou extrapyramidové příznaky nebo sedace, jako konečnou efektivitu. Výsledky těchto studií však ukazují, že míra účinnosti antipsychotik II. generace v ovlivnění negativních příznaků schizofrenie dosahuje středního stupně [36]. Ačkoliv výsledky nebyly jednoznačné ve všech provedených studiích, tento závěr se většinou shoduje s názorem přicházejícím z běžné klinické praxe [19, 53]. Výsledky intervenčních studií také poukazují na fakt, že účinnost antipsychotik může být také podmíněna klinickým profilem negativních příznaků. Klozapin například prokazuje svoji nejvyšší účinnost na anhedonii [11], zatímco olanzapin ovlivňuje všechny položky negativního syndromu s výjimkou právě anhedonie a sociálního stažení [53]. I když metodologické faktory mohou některé tyto rozdíly vysvětlit, faktorová analýza psychiatrických škál, užívaných k hodnocení negativních příznaků schizofrenie, vedla k závěru, že posuzovací škály mohou měřit více než jednu doménu negativního syndromu. V tom případě by rozdílná účinnost jednotlivých antipsychotik na určité příznaky negativního syndromu mohla být vysvětlena jejich odlišnou etiopatogenezí.

Jelikož účinnost samostatně podávaných antipsychotik v léčbě negativních příznaků se jeví být limitovaná, jeví se kombinace antipsychotik s přídatnou léčebnou strategií jako racionální a užitečná možnost zmírnění negativních příznaků. Ačkoliv existují četná sdělení z klinické praxe, že komedikace antidepresiv zejména ze skupiny SSRI (selektivní inhibitory vychytávání serotoninu) farmaky, ovlivňující glutamátový systém či estrogény, byla v ovlivnění negativních příznaků schizofrenie efektivní, žádné z výše uvedených farmak dosud přesvědčivě neprokázalo svoji podstatnou účinnost na negativní příznaky v takové míře, aby se stalo v klinické praxi široce užívaným. Výjimku tvoří pouze antidepresiva ze skupiny SSRI. Důvodem užívání však není ani tak jejich ověřená účinnost v této indikaci jako spíše běžná dostupnost v klinické praxi [42]. Intervenční studie, posuzující účinnost SSRI na negativní příznaky schizofrenie, však přinesly jen neprůkazné výsledky. Téměř všechny byly charakterizovány malým počtem

zařazených pacientů a nedostatečnou kontrolou ovlivnění sekundárních negativních příznaků schizofrenie [10].

NEGATIVNÍ PŘÍZNAKY SCHIZOFRENIE - SHRNUTÍ

Negativní příznaky jsou považovány společně s kognitivním deficitem za korovou součást schizofrenie. Jejich závažnost se může v některých případech zlepšit podáváním antipsychotik [35], bohužel však většinou zůstávají rezistentní vůči současným možnostem léčby [22]. Existuje široký konsenzus, že efekt současné farmakoterapie negativních příznaků schizofrenie není uspokojivý [1, 50]. Nedostatek skutečně účinné léčby negativních příznaků se jeví jako významný problém, protože tyto příznaky nejen úzce souvisí se špatnou prognózou onemocnění, ale jsou také potencionálním zdrojem významných stresujících vlivů na rodinné příslušníky pacientů [7, 21, 40]. Přítomnost negativních příznaků předikuje horší kvalitu života [7], zhoršené sociální fungování [21], narušené interpersonální vztahy [40], snížený pracovní výkon [40] a celkově horší efekt léčby [40].

Nedostatečná účinnost antipsychotik II. generace, stejně jako neexistence skutečně efektivní komedikace, však paradoxně farmakologický průmysl k zintenzivnění výzkumu nových farmakologických přístupů léčby negativních příznaků schizofrenie nestimuluje. Farmakologický průmysl pravděpodobně v reakci na opakovaná zklamání v této oblasti raději obrací své úsilí na ty terapeutické cíle, které mají vyšší míru pravděpodobnosti dosažení výraznějšího úspěchu [22]. Tato skutečnost otevírá nové možnosti pro využití jiných, nefarmakologických přístupů, mezi které patří vedle psychoterapeutických postupů zejména neurostimulační metody mozku.

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR MSM0021622404.

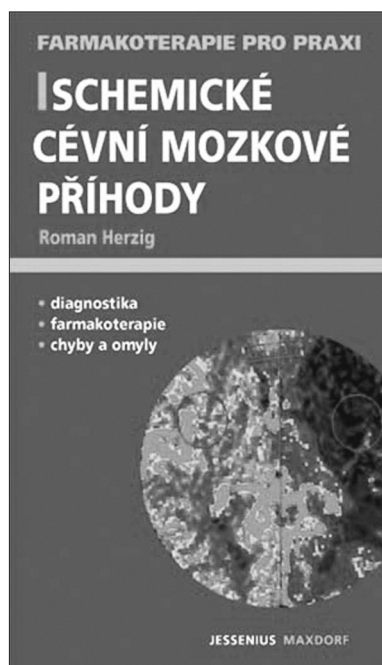
LITERATURA

1. **Alphs, L.:** An industry perspective on the NIMH consensus statement on negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 32, 2006, pp. 225-230.
2. **Anderson, J. E., Wible, C. G., McCarley, R. W., Jakab, M., Kasai, K., Shenton, M. E.** An MRI study of temporal lobe abnormalities and negative symptoms in chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 58, 2002, pp. 123-134.
3. **Andreasen, N. C., Kezai, K., Alliger, R., Swayze, V. W., Flaum, M., Kirchner, P., Cohen, G., O'Leary, D. S.:** Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49, 1992, pp. 943-958.
4. **Andreasen, N. C., Kezai, K., Alliger, R. et al.** Hypofron-

- tality in neuroleptic naive patients and in patients with chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 26, 1992, pp. 14-16.
5. **Andreasen, N. C.:** The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophr. Res.*, 28, 1997, pp. 105-109.
 6. **Berman, J., Vieggen, B., Vielson, A., Alian, E., Pallas, J., Green, A. L.:** Differential relationship between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 25, 1997, pp. 1-10.
 7. **Bow-Thomas, C. C., Velligan, D. I., Miller, A. L., Olsen, J.:** Predicting quality of life from symptomatology in schizophrenia at exacerbation and stabilization. *Psychiatry Res.*, 86, 1999, pp. 131-142.
 8. **Bowie, C. R., Reichenberg, A., Patterson, T. L. et al.:** Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am. J. Psychiatry*, 163, 2006, pp. 418-425.
 9. **Buckley, P. F.:** Neuroimaging of schizophrenia: structural abnormalities and pathophysiological implication. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 1, 2005, pp. 193-204.
 10. **Buchanan, R. W., Brandes, M., Breier, A.:** Treating negative symptoms: pharmacological strategies. In: Breier, A., (ed.): *The New Pharmacology of Schizophrenia*. Washington, D.C. American Psychiatric Press, 1996, pp. 179-204.
 11. **Buchanan, R. W., Breier, A., Kirkpatrick, B., Ball, P. et al.:** Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome. *Am. J. Psychiatry*, 155, 1998, pp. 751-760.
 12. **Buchsbaum, M. S., Invar, D. H., Kessler, R.:** Cerebral glucography with positron tomography. Use in normal subjects and in patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 39, 1982, pp. 251-259.
 13. **Callicott, J. H., Bertolino, A., Egan, M. F. et al.:** Selective relationship between prefrontal N-acetylaspartate measures and negative symptoms in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 157, 2000, pp. 1646-1651.
 14. **Carpenter, W. T., Heinrichs, D. W., Wagman, A. M. I.:** Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am. J. Psychiatry*, 145, 1988, pp. 578-583.
 15. **Carpenter, W. T., Kirkpatrick, B.:** The heterogeneity of the long-term course of schizophrenia. *Schizophr. Bulletin*, 14, 1988, pp. 645-659.
 16. **Chen, R. Y., Chen, R., Ho, W. Y.:** A five-year longitudinal study of the regional cerebral metabolic changes of a schizophrenic patient from the first episode using Tc-99m HMPAO SPECT. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 250, 2000, pp. 69-72.
 17. **Crow, T. J.:** Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *British Medical Journal*, 280, 1980, pp. 66-68.
 18. **Crow, T. J.:** Brain changes and negative symptoms in schizophrenia. *Psychopathology*, 28, 1995, pp. 18-21.
 19. **Davis, J., Chen, N.:** Clinical profile of an atypical antipsychotic: Risperidone. *Schizophr Bulletin*, 28, 2002, pp. 43-61.
 20. **Delamillieure, P., Fernandez, J., Constans, J. M. et al.:** Proton magnetic resonance spectroscopy of the medial prefrontal cortex in patients with deficit schizophrenia: preliminary report. *Am. J. Psychiatry*, 157, 2000, pp. 641-643.
 21. **Dickerson, F., Boronow, J. J., Ringel, N., Parente, F.:** Social functioning and neurocognitive deficits in outpatients with schizophrenia: a 2 year follow-up. *Schizophr. Res.*, 37, 1999, pp. 13-20.
 22. **Erhart, S. M., Marder, S. R., Carpenter, W. M.:** Treatment of schizophrenia negative symptoms: future prospects. *Schizophrenia Bulletin*, 32, 2006, pp. 234-237.
 23. **Fenton, W. S., McGlashan, T. H.:** Antecedents, symptoms progression, and long-term outcome of the deficit syndrome in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 151, 1994, pp. 351-356.
 24. **Fleischhacker, W. E.:** New drugs for the treatment of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.*, 388, 1995, pp. 24-30.
 25. **Frank, P.:** Assessment of frontal lobe functioning in schizophrenia and unipolar major depression. *Psychopathology*, 26, 1993, pp. 76-84.
 26. **Ginsberg, D. L., Schiller, N. R., Buckley, P. F. et al.:** Optimizing treatment of schizophrenia. Enhancing affective/ cognitive and depressive functioning. *CNS Spectr*, 10, 2005, pp. 1-13.
 27. **Harvey, P. D., Koren, D., Reichenberg, A., Bowle, C. R.:** Negative symptoms and cognitive deficits: What is the nature of their relationship? *Schizophr. Bulletin*, 32, 2006, pp. 250-258.
 28. **Heinrichs, R. W., Zaksatis, K. K.:** Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12, 1998, pp. 426-445.
 29. **Heydebrand, G., Weiser, M., Rabinowitz, J., Hoff, A. L., DeLisi, I. E., Csernansky, J. G.:** Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 68, 2004, pp. 1-9.
 30. **Horáček, J., Kopeček, M., Linhartová, L., Bělohlávek, O., Janeba, D., Španiel, F., Hájek, T.:** Regionální metabolismus mozku a příznaky schizofrenie studie pozitronové emisní tomografie (PET). *Psychiatrie*, 1, 2001, s. 1-11.
 31. **Kay, S. R., Fiszbein, A., Opler, L. A.:** The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 13, 1987, pp. 261-276.
 32. **Kirkpatrick, B., Fenton, W. S., Carpenter, W. T., Marder, S. R.:** The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr. Bulletin*, 32, 2006, pp. 214-219.
 33. **Kopelowitz, A., Lieberman, R., Mintz, J., Zarate, R.:** Comparison of efficacy of social skills training for deficit and nondeficit negative symptoms in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 154, 1997, pp. 424-425.
 34. **Lauriello, J., Lenroot, R., Hustilko, J.:** Maximizing the synergy between pharmacotherapy and psychosocial therapies for schizophrenia. *Psychiatr. Clin. North Am.*, 26, 2006, pp. 191-211.
 35. **Leclercq, Y., Quintin, P., Bouhassira, M. et al.:** The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6 month double blind controlled clinical trial. *Acta Psych. Scandinavica*, 114, 2006, pp. 319-327.
 36. **Leucht, S., Pitschel-Walz, G., Abraham, D., Kissling, W.:** Efficacy and extrapyramidal side effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr. Res.*, 35, 1999, pp. 51-68.
 37. **Liddle, P. F., Friston, K. J., Frith, C. D., Hirsch, S. R., Jones, T., Frackowiak, R. S.:** Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 160, 1992, pp. 179-186.
 38. **Meltzer, H. Y., Sommers, A. A., Luchins, D. J.:** The effect of neuroleptics and other psychotropic drugs on negative symptoms in schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol*, 6, 1986, pp. 329-338.
 39. **Meyer-Linderberg, A., Truple, H., Bauer, U. et al.:** Improvement of cognitive function in schizophrenic patients receiving clozapine or zotepine: Results from a double-blind study. *Pharmacopsychiatry*, 30, 1997, pp. 35-42.
 40. **Milev, P., Ho, B. C., Arndt, S., Andreasen, N. C.:** Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am. J. Psychiatry*, 162, 2005, pp. 495-506.

41. **Min, S. K., An, S. K., Jon, D. I., Lee, J. D.:** Positive and negative symptoms and regional cerebral perfusion in anti-psychotics-naive schizophrenic patients: a high-resolution SPECT study. *Psychiatry Res.*, 90, 1999, pp. 159-168.
42. **Möller, H. J.:** Management of the negative symptoms of schizophrenia: new treatment options. *CNS Drugs*, 17, 2003, pp. 793-823.
43. **O'Leary, D. S., Keller, M. L. et al.:** Cognitive correlates of negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 12, 2000, pp. 4-15.
44. **Pantelis, C., Yugel, M., Wood, S. J. et al.:** Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophr. Bulletin*, 31, 2005, pp. 672-696.
45. **Potkin, S. G., Alva, G., Fleming, K. et al.:** A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. *Positron emission tomography. Am. J. Psychiatry*, 159, 2002, pp. 227-237.
46. **Rabinowitz, J., DeSmedt, G., Harvey, P. D., Davidson, M.:** The relationship between premorbid functioning and symptom severity as assessed at the first episode of psychosis. *Am. J. Psychiatry*, 159, 2002, pp. 2021-2026.
47. **Rehn, A. E., Rees, S. M.:** Investigating the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 32, 2005, pp. 687-696.
48. **Sanfilipo, M., Lafargue, T., Rusinek, H. et al.:** Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia: relationship to negative symptoms. *Arch. Gen. Psychiatry*, 57, 2000, pp. 471-480.
49. **Sigmundsson, T., Suckling, J., Maier, M. et al.:** Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracks in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *Am. J. Psychiatry*, 158, 2001, pp. 34-43.
50. **Stahl, S. M.:** Positive findings for negative symptoms of schizophrenia: no longer untreatable? *Acta Psych. Scandinavica*, 2007, in press.
51. **Stahl, M. S., Buckley, P. F.:** Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. *Acta Psychiatr. Scand.*, 115, 2007, pp. 4-11.
52. **Tamminga, C. A., Thaker, G. K., Buchanan, R., Kirkpatrick, B., Alphas, L. D., Chase, T. N.:** Limbic system abnormalities identified in schizophrenia using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49, 1992, pp. 522-530.
53. **Tollefson, G., Bealey, C., Tran, P., Street, J. et al.:** Olanzapine versus Haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am. J. Psychiatry*, 154, 1997, pp. 457-474.
54. **Weinberger, D. R., Berman, K. F., Zec, R. F.:** Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch. Gen. Psychiatry*, 43, 1986, pp. 114-124.
55. **White, L., Harvey, P. D., Opler, L., Lindenmayer, J. P.:** Empirical assessment of the factorial structure of clinical symptoms in schizophrenia: a multisite, multimodel evaluation of the factorial structure of the Positive and Negative Syndrome Scale. *Psychopathology*, 30, 1997, pp. 263-274.
56. **Wible, C. G., Anderson, J., Shenton, M. E. et al.:** Prefrontal cortex, negative symptoms, and schizophrenia: an MRI study. *Psychiatry Res*, 108, 2001, pp. 65-78.
57. **Wolkin, A., Choi, S. J., Szilagyi, S., Sanfilipo, M., Rotrosen, J. P., Lim, K. O.:** Inferior frontal white matter anisotropy and negative symptoms of schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Am. J. Psychiatry*, 160, 2003, pp. 572-574.

*MUDr. Radovan Prikryl, PhD.
Psychiatrická klinika LF MU a FN
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: rprikryl@fnbrno.cz*



ISCHEMICKÉ CÉVNÍ MOZKOVÉ PŘÍHODY

Roman Herzig

Cévní mozkové příhody (CMP) jsou ve většině rozvinutých zemí třetí nejčastější příčinou mortality. V ČR umírá ročně na CMP 7000 mužů a 10 000 žen. Většinu CMP (cca 80 %) tvoří příhody ischemické (iCMP). Moderní léčba ischemického iktu, především v jeho časné fázi, je vysoce účinná, ale současně nákladná. Také náklady v oblasti sekundární prevence nejsou zanedbatelné. V posledních letech došlo k významnému vývoji v názorech na léčbu iCMP, a to jak v její akutní fázi, tak i v oblasti sekundární prevence.

Vydalo nakladatelství Maxdorf v roce 2008, 88 str., formát: 110 X 190 mm, brož., cena: 195 Kč, edice Farmakoterapie pro praxi / sv. 29, ISBN: 978-80-7345-148-6

Objednávky můžete posílat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.