

Pszichopatológiai és kognitív vizsgálatok szkizofréniában*

FARKAS MÁRTA DR.

Semmelweis Egyetem, Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola, Budapest

A dolgozat témája egyfelől két pszichopatológiai tünet elemzése egy hosszú távú utánkövetéses vizsgálat – „Budapest 2000” – keretében elsősorban szkizofréniában szenvedő nőbetegek körében; másfelől a genetikai predispozícióhoz közelinek tartott kognitív endofenotipikus vonás – az asszociatív tanulás és tanult ekvivalencia – vizsgálata szkizofrén betegek és hozzájuk illesztett egészséges kontrollok csoportjaiban. *Célkitűzés:* I. Megvizsgálni 1. a téveszme és a hallucináció súlyosságát, annak időbeli változását, előfordulásának valószínűségét az egyes klinikai csoportokban; 2. a klinikai csoportokra jellemző kórlefolysást a két tünet alapján. II. Tanulmányozni az asszociációs tanulás és a tanult ekvivalencia jelenségét abban az összefüggésben, hogy ezek a képességek elkülönítik-e a szkizofrén betegeket az egészséges kontrollcsoporttól, illetve a szkizofrénián belül elkülönülnek-e a deficit- és nem deficit-szkizofréniacsoporthoz. *Módszerek:* Az első, klinikai tüneteket elemző vizsgálatban 221 nőbeteg vett részt, a tüneteket a Rockland–Pollin-féle becslésskálával, valamint a Sajátos tünetek listája segítségével értékeltük a betegség heveny szakában (indexidőpont), valamint 5 évvel és 21–33 évvel az indexidőpontot követően. Diagnosztikus besorolásuk eredetileg Leonhard rendszere szerint történt, de elvégeztük a DSM-IV szerinti diagnosztizálásukat is. A második vizsgálat keretében 49 szkizofrén férfi és nőbeteget, valamint 20 illesztett egészséges kontrollt vizsgáltunk meg a Rutgers-féle tanultekvivalencia-teszt, valamint három, döntően frontális neuropszichológiai teszt segítségével. Az utóbbi vizsgálat keretében a klinikai tüneteket a Positive and negative symptom scale-lel mértük. *Eredmények:* A pozitív dimenzió tüneteinek változásában a hosszú távú lefolyás során különbség mutatkozik: a hallucináció súlyosságában az 5 éves vizsgálat utáni időszakban szignifikáns romlás van, míg a téveszme mérséklődik, de ez a javulás nem szignifikáns. A két tünet, valamint a szociális funkcionálás tekintetében elkülönül egymástól az affektív, cikloid és szkizofrén betegek csoportja az utánkövetés időszaka alatt, és a két tünet jellemzői szerint a paranoid, hebefrén és kataton alcsoporthoz. A mediális temporalis lebeny működésével kapcsolatos tanultekvivalencia-vizsgálatban a szkizofrén betegek rosszabbul teljesítettek, mint az egészséges kontrollcsoport. Az agytörzsi magvak mediálta asszociatív tanulásban nyújtott teljesítményük elkülönítette a deficit- vs. nem deficit-szkizofrén alcsoporthoz. *Következtetések:* 1. A kognitív dimenzió elkülöníti a szkizofréniacsoporthoz a deficit- és nem deficitcsoportjait. 2. A pozitív dimenzió tüneteinek alapján a szkizofréniacsoporthoz klasszikus típusai válnak szét.

Kulcsszavak: szkizofréniacsoporthoz, utánkövetéses vizsgálat, pozitív tünetek, kognitív tünetek

Psychopathologic and cognitive investigations in schizophrenia *

The topics of the thesis are: analysing the long-term course of delusions and hallucinations in patients with psychotic disorders, in particular in the highlight of schizophrenia patients, according to the “Budapest 2000” project; and studying the feedback-guided associative learning and acquired equivalence in two groups of schizophrenia patients and matched controls. *Aims:* I. 1. To study the severity, the changeability, and likelihood of appearance of delusions and hallucinations in each identified clinical group over time; 2. to differentiate the courses of illnesses along the two psychopathological symptoms. II. To investigate the cognitive dimension in schizophrenia patients regarding feedback-guided associative learning and acquired equivalence: distinguishing the deficit/non-deficit schizophrenia subtypes from each other and controls. *Methods:* 221 female patients were evaluated in the first study. Originally, the subjects were classified according to Leonhardian nosological system into affective, cycloid and schizophrenia groups (at the endpoint of the study they were re-diagnosed according to DSM-IV) and were assessed at three different times (index, and 5, and 21–33-year follow-up). The Rockland–Pollin Rating Scale and “List of Specific Symptoms” were obtained at each time point in the study. In the second study 49 male and female schizophrenia patients and 20 matched controls were evaluated. They were assessed by Rutgers Acquired Equivalence Test, some frontal neuropsychological tests, and Positive and Negative Symptom Scale. *Results:* 1. The main positive symptoms with some fluctuations persist through the illness courses. Each symptom of positive dimension shows reduction, but the severity of hallucinations shows a significant worsening after 5 years, while the severity of delusions shows mild, but not significant reduction. Affective, cycloid and schizophrenia groups were distinguished in view of the observed symptoms and social functioning, and certain schizophrenia subgroups were distinguishable based on the correlation of the two symptoms. 2. The acquired equivalence learning was similarly impaired in deficit and non-deficit patients, whereas feedback-guided associative learning was impaired only in deficit patients. Associative learning and acquired equivalence were not related to frontal lobe tests. *Conclusions:* 1. The two subgroups (deficit/non-deficit) of schizophrenia may be distinguished based on the observed phenomenon of cognitive dimension. 2. The classical schizophrenic subtypes (catatonic, hebephrenic, paranoid) may be differentiated based on the changes of positive dimension through the long-term follow-up investigation.

Keywords: schizophrenia, follow-up study, positive symptoms, cognitive symptoms

(Beérkezett: 2008. november 11.; elfogadva: 2009. január 19.)

*A „Budapest 2000” vizsgálat adatainak felhasználásával/*On the basis of the “Budapest 2000” examination

A pszichiátria az idegtudományok és a genetika fejlődésével olyan kihívások előtt áll, amelyek érintik jelenlegi elméleti alapjait, és részleteiben is összefüggnek a mentális zavarok definíciójával és okaival [1]. 2006-ban összeült az APA (American Psychiatric Association) „Deconstructing Psychosis” konferenciája, és javaslatokat fogalmazott meg a pszichózisok jövőbeli, azaz DSM-V-beli besorolására [2]. Ugyanakkor több mértékadó klinikai kutató is figyelmeztet arra, hogy hiba volna az egyik invalid rendszert egy másik, ugyancsak invalid rendszerre cserélnünk [3]. Hiszen, habár a kraepelini dichotomia érvényességével szemben csakugyan sok ellenérv halmozódott fel, a molekuláris genetika eredményei ellentmondásosak, és csak részben támasztják alá a dichotomia létezését [4].

A jelenlegi pszichiátriai kutatás, beleértve a genetikai kutatást is, az európai pszichiátriai hagyomány szerinti kraepelini dichotomia mentén halad: a szkizofrénia és az affektív betegségek diszkrét entitások elkülönülő etiológiával, patogenezissel; és ezeket az entitásokat azonosítani lehet a jelenleg használatos operacionalizált konvenciók szerint [5]. Ugyanakkor, a genetikai vizsgálatokban gyarapodnak azok az eredmények, amelyek alátámasztják, hogy átfedések vannak a tradicionális, azaz tünettani beosztáson alapuló pszichózisok között [6]. Továbbá felbukkannak evidenciák, amelyek szerint van kapcsolat a genotípus és a pszichopatológiai tünetek között. Másfelől úgy tűnik, hogy az úgynevezett endofenotípusok – neuropszichológiai és neurofiziológiai markerek – szorosabban kapcsolódnak a genetikai variációkhoz, mint a szkizofrénia klasszikus tünetei [7].

Az elmúlt 50 évben neuropszichológiai tesztekkel próbálták leírni a szkizofrén betegek körében 60-80%-ban előforduló kognitív deficitet. A kognitív deficit a betegség lefolyás egészében kimutatható stabil, trait marker, amely kevésbé mutat összefüggést az úgynevezett produktív tünetekkel. A negatív tünetekkel való összefüggése nyilvánvalóbb, és erős kapcsolatot mutat a társadalmi szerepelvárásoknak való megfeleléssel. A betegek 25-30%-a neuropszichológiai értelemben intakt [8].

A *Carpenter és munkatársai* (1988) által a szkizofrénia heterogén betegségcsoportjáról leválasztott deficit-szkizofrénia a szkizofrénia valid alcsoportja [9], amely endofenotípus tekintetében is elkülönül a nem deficit-szkizofrénitástól, habár neurokognitív jellemzői még egészében nem tisztáztak, illetőleg az eddigi eredmények több ellentmondást hordoznak [10]. A deficit-szkizofrénia-alcsoport leválasztásának alapja a primer negatív tünetek meghatározott kritériumok szerinti jelenléte.

Mégis, a szkizofrénia legkedvezőtlenebb vonása a pszichózis, amely téveszmékkel és hallucinációkkal jár; s a forgalomban lévő antipszichotikumok a pszichózist kedvezően befolyásolják, s csak kevésbé hatnak a negatív tünetekre, a kognitív zavart pedig lényegileg nem érintik.

A téveszmés gondolkodás és a hallucináció a legkülönbözőbb etiológiájú pszichózisokban előfordul. A szkizo-

fréniák kórismézése a jelenleg érvényes kategoriális klaszifikációs rendszerek keretein belül meghatározott számú tünet meghatározott idejű fennállása esetén lehetséges [11]. A pozitív tüneti dimenzió két prominens képviselője a betegség különböző szakaszaiban jelenhet meg a prodromalis fázistól kezdve az akut fázison át a stabilabb posztpszichotikus vagy residuális fázisig.

A hangulati betegségek esetében a súlyosságot jelenti specifikus téveszmék és hallucinációk megjelenése [12, 13]. Az európai pszichiátriában nagy hagyományú cikloid pszichózis magtünetei közé (extatikus boldogság, súlyos szorongás, konfúzió, nyugtalansággátoltság) nem sorolják sem a jól formált téveszme, sem a hallucináció, mégis, szinte állandóan társuló tünetei a kórképnek [14]. Több követéses vizsgálat foglalkozik a pszichotikus betegségek lefolyásával, kimenetelével, az azokat befolyásoló tényezőkkel, de a pozitív tünetcsoport – amelynek prominens tünetei a téveszme és a hallucináció – hosszú távú alakulása kevésbé feltárt [15, 16, 17, 18, 19, 20]. Ebben szerepe van a vizsgálatok eltérő metodikájának.

A téma fontosságát kiemeli, hogy a pozitív tünetcsoport fennállása nemcsak a kórkimenetelt, valamint a társadalmi szerepelvárások teljesítését befolyásolja, hanem szerepe van az öngyilkossági rizikó növekedésében – amely egyes vizsgálatok szerint tízszeres a szkizofrén betegek esetében –, valamint a violens viselkedés megjelenésében [21, 22, 23, 24, 25].

Célkitűzések

Dolgozatom célja a hagyományos, kategoriális rendszeren alapuló megközelítés és a neurokognitív megközelítés eredményeinek összevetése. Egy hosszú távú vizsgálatot a pozitív dimenzió két alaptünetének időbeli változását vizsgáltam pszichotikus, elsősorban szkizofrén betegek körében; a keresztmetszeti vizsgálat tárgya a kognitív dimenzió vizsgálata szkizofrén betegek körében.

Első vizsgálat: A téveszme és hallucináció változásának elemzése egy hosszú távú, 21–33 éves utánkövetéses vizsgálat – „Budapest 2000” – keretében

1. A téveszme és a hallucináció súlyossága változásának hosszú távú (21–33 éves) vizsgálata affektív, cikloid és szkizofrén betegek körében.

2. a) A téveszme tartalmának vizsgálata az index, valamint a 2 utánkövetési időpontban affektív, cikloid és szkizofrén betegek körében.

2. b) A hallucináció modalitásának vizsgálata az index, valamint a 2 utánkövetési időpontban affektív, cikloid és szkizofrén betegek körében.

3. A téveszme és a hallucináció kapcsolatának vizsgálata affektív, cikloid és szkizofrén betegek körében.

4. A téveszme és a hallucináció előfordulása valószínűségének vizsgálata a követési időszakban cikloid és szkizofrén betegek körében.

5. Annak kimutatása, hogy a két tünet vizsgált jellemzői – a 21–33 éves követés időtartama alatt – elkülönítik az egyes vizsgált diagnosztikus kategóriákat.

Második vizsgálat: A kognitív dimenzió vizsgálata

1. Hipotézisünk az volt, hogy a deficitszkizofrén betegek kevésbé képesek használni a kognitív visszajelzéseket, és súlyosabb romlást mutatnak az asszociációs tanulás során a nem deficitszkizofrénia-alsoporthoz viszonyítva; azaz ez a képesség elkülöníti a deficit- és nem deficitszkizofrén alsoportot.

2. Célkitűzésünk volt, hogy meghatározzuk az asszociációs tanulás agyi régióinak lehetséges kapcsolatait.

Módszerek

A jelen disszertációban bemutatott adatok két vizsgálatból származnak.

Az első elemzést egy, az endogén pszichotikus betegek 21–33 éves utánkövetéses vizsgálata – „Budapest 2000” – keretein belül végeztük. Mint ahogyan az már számos közleményben megjelent, a „Budapest 2000” vizsgálatba 222, leonhardi kritériumok szerint kóris-mézett, a beválasztási kritériumoknak megfelelő nőbeteg (cikloid pszichózis, unipoláris depresszió, bipoláris dep-

resszió, affektustelített paraphrenia, periodikus katatónia, hebephrenia, szisztémás paraphrenia, szisztémás katatónia) került beválasztásra az indexidőpontban, betegségük heveny szakában. Vizsgálatukat 5, illetve 21–33 évvel az indexidőpont után ismételtük meg [26, 27, 28, 29, 30, 31, 32].

A jelen elemzésbe a „Budapest 2000” vizsgálat betegeből csak a szükséges adatok tekintetében teljeskörűen jellemzett betegeket ($n = 221$) válogattuk be. A vizsgálat céljait szolgálta, hogy a Leonhard klasszifikációja szerinti diagnosztikai csoportokat részben összevontuk, a cikloid betegcsoportot érintetlenül hagytuk. Az 1. táblázat a bevont betegcsoportokat és azok fontosabb demográfiai jellemzőit mutatja. Mind az indexidőpontra vonatkozóan, mind a 2. utánkövetés időpontjára vonatkozóan a DSM-IV szerint is diagnosztizáltuk a vizsgálati betegeket.

A vizsgálni kívánt két pszichopatológiai tünetet a Rockland–Pollin-féle becslésskála (RPRS) 12. és 13. tételével, valamint a Sajátos tünetek listája segítségével értékeltük [33]. A pszichózis súlyosságát a RPRS összpontszámával jellemeztük. A 2. utánkövetési időpontban a Positive and negative symptom scale (PANSS) is felvételre került minden vizsgálati betegnél [34].

A tüneti súlyosság időbeli változását és annak az egyes magyarzó („független”) változókkal való kapcsolatát a hierarchikus lineáris (longitudinális) modell (HLM) analízisének módszerével elemeztük. Ez a módszer kezelni tudja a hiányzó adatokat, például a vizsgálati populáció elemszámának a betegek lemorzsolódása miatti csökkenését, amely egy hosszan tartó longitudinális vizsgálat-

1. táblázat | A 21–33 éves utánkövetéses vizsgálatba bevont betegek fontosabb demográfiai adatai

	Affektív (DU)	Affektív (MD)	Cikloid	Hebephrenia	Paranoid	Katatón
Betegszám (index/5 év/21–33 év)	26/26/12	27/27/14	28/28/15	31/31/23	56/56/25	53/53/35
Életkor a a betegség kezdetekor (év)	36,7 (14,46)	26,9 (9,3)	25,8 (8,7)	19,9 (3,7)	30,3 (6,4)	28,9 (8,2)
Iskolázottság (év)	11,1 (4,1)	12,7 (3,1)	12,6 (2,5)	11,6 (2,3)	13,6 (3,8)	11,9 (3,2)
Kórházi kezelések összes időtartama az utánkövetés ideje alatt (hónap)	9,1 (11,4)	26,2 (22,4)	12,4 (13,3)	39,8 (34,6)	21,5 (16,2)	27,3 (2,3)
A kórházi kezelések száma az utánkövetés ideje alatt	4,9 (5,3)	10,6 (7,6)	6,7 (6,6)	12,9 (9,8)	8,0 (3,9)	8,8 (5,8)
Családi állapot a 21–33 éves utánkövetés idején						
Egyedülálló	16%	7%	13%	57%	26%	31%
Özvegy	50%	14%	13%	13%	31%	13%
Elvált	16%	50%	20%	4%	31%	23%
Házasság	16%	28%	54%	26%	12%	33%
Foglalkoztatottság a 21–33 éves utánkövetés idején						
Nyugdíjas	75%	21%	33%	0		2%
Rokkantnyugdíjas	25%	57%	33%	100%	16%	92%
Aktív	0	21%	33%	0	84%	6%
Intézetben élt a 21–33 éves utánkövetés idején	0	0	0	30 %	20%	8%

#: A zárójelben levő számok a szórást jelölik.

DU = unipoláris depresszió; MD = mániás-depressziós pszichózis (bipoláris affektív zavar)

ban szinte óhatatlanul bekövetkezik. A HLM-analíziseket külön-külön elvégeztük a hallucinációk és a téveszmék vonatkozásában. Az analíziseket először a három szélesebb diagnosztikai csoportra (affektív, cikloid, szkizofrén) vonatkozóan futtattuk le, majd azokat a szkizofrén csoporton belüli három alkategória vonatkozásában (paranoid, katatón, hebefrén) megismételtük.

A hallucinációk és téveszmék longitudinális változásának összefüggését kanonikus komponenselemzéssel (CCA) végeztük. Vizsgálatunkban a CCA-ba bevont két változócsoporthoz a hallucinációk súlyossága a három vizsgálati időpontban (1. változócsoporthoz), valamint a téveszmék súlyossága a három vizsgálati időpontban (2. változócsoporthoz). Az eredményül kapott kanonikus súlyok – egy-egy kanonikus faktorpár esetén – a faktorsúlyok analógiájára értelmezhetők, azaz a kanonikus faktor és a faktort alkotó megfigyelt változó közötti korrelációs koefficiensként. A kanonikus faktorpárok közötti kapcsolatot a kanonikus korrelációs koefficiens fejezi ki.

A két vizsgált tünet – egész vizsgálati időre vonatkozó – előfordulásának valószínűségében mutatkozó különbségeket az egyes diagnosztikai csoportokra vonatkozóan, a generalized linear mixed model (GLIMMIX) analysis segítségével vizsgáltuk [35, 36]. A Type III teszt értékeli a diagnosztikus csoportok, az idő (első, második és harmadik vizsgálati időpont), valamint a vizsgálati idő és a diagnosztikus csoportok interakciójából származó

fő hatásokat. Az esélyhányadosokat post-hoc analízissel diagnosztikus csoportok szerint páronkénti összehasonlításban számítottuk ki [37].

A második elemzésben szkizofrén és kontrollszemélyek vettek részt. A diagnosztika a DSM-IV rendszeren alapult; és valamennyi személlyel készült Mini-International Neuropsychiatric Interview [38, 39]. A deficit szindróma értékelésére a Schedule for the Deficit Syndrome kérdőívet alkalmaztuk [40]. A klinikai tüneteket a Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) segítségével értékeltük. A betegek két alcsoportja illeszkedett életkor, nem, iskolázottság, a betegség fennállásának időtartama, a PANSS-pozitív és a globális tünetek, az alkalmazott antipszichotikum típusa és klórpromazinra átszámított dózisa szerint (2. táblázat).

A vizsgálat hipotézisének alátámasztására, valamint célkitűzésünknek megfelelően a Rutgers-féle tanultekvivalencia-tesztet használtuk [41]. A frontális működésekre érzékeny klasszikus teszteket is alkalmaztunk: Wisconsin kártyaválogatási teszt (WCST), Trail Making B Test (TMB), Controlled Oral Word Association Test (COWAT) [42].

Varianciaanalízist (ANOVA) használtunk a vizsgálati csoportok (kontroll, deficit- és nem deficit szkizofrén betegek) mint független változók és a neuropszichológiai tesztertekek mint függő változók közötti kapcsolat elemzésére. Scheffé's teszteket a post-hoc analízisre használ-

2. táblázat | A neuropszichológiai vizsgálatba bevont csoportok demográfiai jellemzői és neuropszichológiai tesztjeik eredményei

	Kontroll	Nem deficit	Deficit
<i>n</i>	20	26	23
Férfi/nő	14/6	18/8	15/8
Életkor (év)	35,4 (7,5)	36,1 (9,6)	37,1 (10,0)
Iskolázottság (év)	10,9 (3,8)	10,6 (7,3)	10,1 (5,6)
A betegség fennállása (év)	–	12,0 (5,1)	13,4 (6,2)
Antipszichotikum medikáció (atípusos/típusos/egyik sem)	–	20/3/3	19/4/0
Az antipszichotikum klórpromazin-ekvivalens dózisa (mg/nap)	–	375,6 (192,7)	360,0 (194,5)
PANSS-P	–	13,1 (5,2)	14,9 (6,9)
PANSS-N	–	15,4 (5,4)	24,4 (3,4)
PANSS-G	–	36,0 (14,0)	36,5 (11,2)
WCST*	9,9 (6,0)	14,9 (3,6)	23,3 (14,0)
TMB**	55,6 (19,3)	90,0 (27,5)	113,6 (46,8)
COWAT***	39,4 (10,7)	28,4 (12,1)	22,1 (12,6)
RTET – hiba a gyakorló fázisban+	7,2 (9,1)	9,0 (15,6)	22,5 (23,4)
RTET – hibák aránya, régi asszociációk++	0,12 (0,15)	0,08 (0,11)	0,11 (0,11)
RTET – hibák aránya, új asszociációk+++	0,17 (0,22)	0,39 (0,27)	0,37 (0,24)

Átlagolt adatok (standard deviáció). PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; P = positive symptoms; N = negative symptoms; G = general symptoms; WCST = Wisconsin Card Sorting Test, a perszeverációs hibák száma; TMB = Trail Making B, a teljesítés ideje; COWAT = Controlled Oral Word Association Test, a visszamondott szavak száma; RTET = Rutgers tanultekvivalencia-teszt

*Egyutas ANOVA: $F(2,66) = 9,60, p < 0,001$; deficit > nem deficit = kontroll (Scheffé: $p < 0,05$)

**Egyutas ANOVA: $F(2,66) = 16,11, p < 0,001$; deficit > nem deficit > kontroll (Scheffé: $p < 0,05$)

***Egyutas ANOVA: $F(2,66) = 10,87, p < 0,001$; kontroll > deficit = nem deficit (Scheffé: $p < 0,05$)

+deficit > nem deficit = kontroll

++nincs szignifikáns különbség

+++nem deficit = deficit > kontroll (a statisztikai elemzések részletei a szövegben)

tunk. Pearson's korrelációs koefficienszt számoltunk a klinikai skálák értékei és a tesztek eredményei között.

Eredmények

Az első elemzés korlátait (a betegek elemszámának csökkenése az utánkövetés időszak alatt, a diagnosztikus rendszer, a mérőeszközök, a beválasztási kritériumok, gyógyszerek hatása) is figyelembe véve az alábbi eredményeket kaptuk:

1. Összességében a téveszme és a hallucináció esetében, a tüneti súlyosságban, a tünetek számában, az adott időpontban a tünetet mutató betegek arányában – az ismert és hivatkozott irodalmi adatokkal egyezően – jellemzően csökkenés mutatkozik a 21–33 évet átfogó 2. utánkövetés idejére. A szkizofrén betegek csoportjában azonban a hallucináció súlyosságának változása az egyes vizsgálati időpontokban szignifikáns: az 5 éves vizsgálati időpontra szignifikánsan javult, majd ehhez képest a 21–33 éves vizsgálati időpontra szignifikánsan romlott. Ugyanez az időbeli „törés” a téveszmével kapcsolatban nem mutatható ki. Az 1. utánkövetés időpontjára az affektív és cikloid betegek is lényegében tünetmentesek voltak és maradtak a 2. utánkövetés időpontjára is.

2. A téveszmék száma minden betegcsoportban egyértelműen csökken; a cikloid csoportban teljesen megszűnik, a szkizofrén alcsoportokban is az egész utánkövetés hosszában jellemző a téveszmés gondolatok számának csökkenése (80%). Habár enyhébb tüneti súlyossággal, de a populáció 72%-át érinti a 21–33 éves utánkövetés időpontjában is, miközben markáns tünetek a populáció 29%-ánál fordulnak elő. Jellemző a tüneti elszegényedés, azonban a kóros vonatkoztatás és jelentőségadás tünete, valamint az üldöztetés gondolata nagyobb arányban fennmarad. A hallucinációs „események” vonatkozásában a csökkenés a téveszmékhez hasonló mértékű az első 5 évben, mintegy 70%-os. Ezt követően a feltárható hallucinációk száma enyhe emelkedést mutat. A betegség heveny szakában hangsúlyozottan hanghallások és kóros szervérzések jellemzők; az erre vonatkozó csekély számú irodalom is hangsúlyozza az auditoros, másodsorban a vizuális hallucinációk előfordulását a betegség heveny szakában mind a szkizofrén, mind pedig a nem szkizofrén pszichotikus betegek esetében. A modalitások nem szűnnek meg, legfeljebb az adott modalitású hallucinációs „események” száma csökken.

3. A téveszmét mutató betegek aránya az egyes vizsgálati időpontokban minden diagnosztikus csoportban szignifikánsan csökken, csakúgy mint a hallucináló betegek aránya.

4. A téveszme és a hallucináció időbeli kapcsolata a szkizofrén csoporton belül elkülöníti a szkizofrénia egyes típusait, úgymint paranoid, katatón szkizofrénia, hebefrénia.

5. A téveszme és a hallucináció előfordulásának valószínűsége a 21–33 éves utánkövetés időtartama alatt: a diagnosztikus kategóriák elkülönülése.

A vizsgált tünetek időbeli előfordulása esélyének alapján kimutattuk, hogy a cikloid pszichózis stabil, és mindkét kraepelini kategóriától elkülönül a lefolyás során. A kórlefolyásnak egy másik mintázatát mutatja a paranoid szkizofrén csoport. Valójában ebben a betegcsoportban van a legnagyobb valószínűsége annak, hogy bármely vizsgálati időpontban téveszme és/vagy hallucináció előforduljon. Ezeknek a pácienseknek az 52%-a a vizsgálat 5. évében, 48%-a a 21–33. évben is téveszmés gondolkodású. Végül, a tünetek előfordulásának valószínűsége a katatón és a hebefrén csoportban szignifikánsan nem különbözik egymástól. Kisebb, valamelyest eltérő fluktuációval, a paranoid szkizofrén csoportnál enyhébb tüneti súlyossággal, de mindkét betegcsoportban jellemző a két tünet fennállása az egész utánkövetés idején.

6. A pszichotikus betegségnek a Rockland–Pollin-féle becslésskálával mint pszichometriai eszközzel mért súlyossága a lefolyás során markánsan csökkent. A téveszmék és hallucinációk egymással szoros kapcsolatban álló tüneti súlyossága a pszichotikus betegség súlyosságával egyetlen vizsgálati időpontban sem mutatott szignifikáns kapcsolatot.

7. A pozitív tünetek és a „szociális funkcionálás”: tíz, kórházi kezelést igénylő visszaesés után a szkizofrén betegek 18%-át, azaz minden ötödiket pszichiátriai betegek otthonában vizsgáltuk meg a második utánkövetés időpontjában. A szkizofrénia egyes típusain belül a szociális funkcionálás tekintetében is találtunk különbségeket: enyhe, de perzisztáló tünetek mellett a hebefrén betegek kivétel nélkül rokkantnyugdíjasok, és többségük, azaz 57%-uk soha nem élt házasságban, 30%-uk a 21–33 éves utánkövetés idején pszichiátriai betegek otthonában élt. A katatón betegek kétharmada élt vagy él házasságban, és ritka kivételtől eltekintve rokkantnyugdíjasok. A paranoid csoportba tartozók súlyosabb tüneteik ellenére jobb funkcionálást mutatnak: több mint kétharmaduk élt vagy a második katamnesztikus vizsgálat idején is él házasságban, és körükben 16%-ban fordul elő, hogy időskori, tehát nem rokkantnyugdíjat kapnak. A legkedvezőbb kimenetelt és a társadalmi szerepelvárások szinte maradéktalan teljesítését a cikloid betegek mutatják vizsgálatunk szerint is.

A második vizsgálat eredményei alátámasztották hipotézisünket, amennyiben az asszociációs tanulási modell elkülöníti a deficit- és nem deficitszkizofrénia-alcsoportokat.

1. A deficit- és a nem deficitszkizofrén betegek hasonlóan teljesítettek a tanult ekvivalencia elsajátításában, ami alacsonyabb teljesítmény volt, mint a kontrolloké. A deficitscsoport tagjai több hibát követtek el a kognitív visszacsatoláson alapuló gyakorló fázisban, mint a kontrollok, ami a nem deficitscsoport tagjaira nem jellemző. Pozitív korreláció van a tanultekvivalencia-teszt gyakorló fázisának hibás döntései és a negatív tünetek között.

Nincs szignifikáns kapcsolat a tanultekvivalencia-teszt értékei és az antipszichotikum dózisa között.

2. A szkizofrén betegek általában rosszabbul teljesítettek minden „frontális” tesztben; a nem deficitszkizofrén betegek teljesítménye felülmúlta a deficitszkizofrén csoportét.

Nincs szignifikáns kapcsolat a frontális lebeny és a tanultekvivalencia-teszt értékei között, ami azt jelezheti, hogy az asszociációs tanulás és a tanult ekvivalencia nem függ a magasabb végrehajtó funkcióktól. Az előbbieket agyi szubsztrátuma a mediális temporalis lebeny, valamint az agytörzsi magvak.

Megbeszélés

Az az elképzelés, amely szerint szkizofréniában a pszichotikus tünetek nem időlegesen állnak fenn, vizsgálatokkal alátámasztott tény. De az a koncepció, amely szerint a pszichotikus tünetek minden betegnél folyamatosan fennállnak, nem igazolható.

A pozitív tünetek súlyossága és száma a kórlefordulás során mérséklődik ugyan, de a hallucináció súlyosságának változása szignifikáns kapcsolatot mutat a betegségkezdétől eltelt idővel. A téveszmék tartalmának sokfélesége az idő folyamán elszürkül; jellemzően az üldöztetés gondolata, valamint a fokozott érzékenység marad fenn. Ez az eredmény legalábbis árnyalja azokat a közléseket, amelyek szerint a pozitív tünetek csökkennek az életkor előrehaladtával [16, 18, 43]. A korábbi közléseknek megfelelően mindkét tünet mértéke befolyásolja a szociális szerepelvárásoknak való megfelelést a szkizofrén betegek körében [44, 45, 46, 47].

A pozitív dimenzió két tünete alapján – a tüneti súlyosságot, a lefordulás során a tünetek előfordulásának valószínűségét tekintve – világosan elvált a két kraepelini csoport, úgymint az affektív zavar és a szkizofrénia, és közöttük egy „harmadik típusú” pszichózis, a cikloid pszichózis. Ez azt a véleményt támogatja, amely aláhúzza a cikloid pszichózisok önálló entitását a pszichotikus betegségek csoportján belül [14, 48, 49, 50].

A pozitív dimenzió két pregnáns képviselője, a hallucináció és a téveszme – amennyiben a tünetek kapcsolatát tekintjük – elkülöníti a szkizofrénia három klasszikus típusát, úgymint katatón, hebefrén és paranoid típus.

Második elemzésünk eredményei adalékul szolgálnak a deficitszkizofrénia kognitív karakterének definíciójához, amennyiben megmutatják, hogy az asszociációk visszajelzés-vezérelt tanulás és az előzetes információ alapuló új asszociáció létrehozása (tanult ekvivalencia) elkülönül, és ez a disszociáció elkülöníti a deficit- és nem deficitcsoportokat. Ez egyben azt is jelenti, hogy a deficitszkizofrénia nem fogalmazható meg egyszerűen úgy, mint olyan szindróma, amely a kognitív funkciók általánosan súlyos zavarával jár [10].

Bár a két vizsgálat a betegek két különböző vizsgálati mintáján „zajlott”, mégis kézenfekvőnek mutatkozik az a megállapítás, hogy a kognitív dimenzió elkülöníti a

szkizofrénia deficit- és nem deficitcsoportjait, a pozitív tüneti dimenzió alapján szétválnak a szkizofrénia klasszikus típusai.

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Pethő Bertalannak – támogató segítsége mellett – a kutatásban való részvételi lehetőséget. Köszönetet mondok Bitter Istvánnak, Kéri Szabolcsnak, Czobor Pálnak, Vízkeleti Györgyinek és Tolna Juditnak és valamennyi, az OTKA-kutatásban részt vevő kollégámnak.

Ez a PhD-dolgozat az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok (OTKA T 48710) támogatásával, az „Endogén pszichózisok klinikuma, összehasonlító nozológiaja, genetikai, pszichometriai, szociológiai és experimentális vizsgálata, 21–33 éves követéses vizsgálatuk alapján” című téma keretében készült.

Irodalom

- [1] Farkas M., Tolna J., Vízkeleti Gy. és mtsa: Szkizofrénia vagy szkizofréniák? Neuropsychopharmacol. Hung., 2006., IX/1. (Suppl.), 3–6.
- [2] Möller, H.-J.: From Kraepelin to DSM-V: The concept of schizophrenia. Nemzetközi Szkizofrénia Szimpózium kivonata. Budapest, 2006.
- [3] Murray, R. M., Dutta, R.: The right answer for the wrong reasons? World Psychiat., 2007, 6, 29–30.
- [4] Craddock, N., O'Donovan, M. C., Owen, M. J.: Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. Schizophr. Bull., 2006, 32, 9–16.
- [5] Reif, A., Schmitt, A., Fritzen, S. és mtsa: Neurogenesis and schizophrenia: dividing neurons in a divided mind? Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci., 2007, 19, 541–558.
- [6] Owen, M. J., Craddock, N., Janlensky, A.: The genetic deconstruction of psychosis. Schizophr. Bull., 2007, 33, 905–911.
- [7] Braff, D. L., Freedman, R., Schork, N. J. és mtsa: Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. Schizophr. Bull., 2007, 33, 21–32.
- [8] Weickert, T. W., Terrazas, A., Bigelow, L. B. és mtsai: Habit and skill learning in schizophrenia: evidence of normal striatal processing with abnormal cortical input. Learn. Mem., 2002, 9, 430–442.
- [9] Carpenter, W. T. Jr, Heinrichs, D. W., Wagman, A. M.: Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: The concept. Am. J. Psychiat., 1988, 145, 578–583.
- [10] Farkas M., Polgár P., Kelemen O. és mtsai: Associative learning in deficit and non-deficit schizophrenia. Learning in schizophrenia. Neuroreport, 2008, 19, 55–60.
- [11] American Psychiatric Association. DSM-IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed.) Washington, DC, 1994.
- [12] Goes, F. S., Sadler, B., Toolan, J. és mtsai: Psychotic features in bipolar and unipolar depression. Bipolar. Disord., 2007, 9, 901–906.
- [13] Goes, F. S., Zandi, P. P., Miao, K. és mtsai: Mood-incogruent psychotic features in bipolar disorder: familial aggregation and suggestive linkage to 2q11-q14 and 13q21-33. Am. J. Psychiat., 2007, 164, 236–247.
- [14] Peralta, V., Cuesta, M. J.: Cycloid psychosis. Int. Rev. Psychiat., 2005, 17, 53–62.

- [15] *Farkas M., Pethő B., Tolna J. és mtsai*: A téveszme és hallucináció változásai: A Budapest 2000 21–33 éves follow-up eredményei. *Psychiat Hung.*, 2007, 22, 176–184.
- [16] *Arndt, S., Andreasen, N. C., Flaum, M. és mtsai*: A longitudinal study of symptom dimensions in schizophrenia. Prediction and patterns of change. *Arch. Gen. Psychiat.*, 1995, 52, 352–360.
- [17] *Harrow, M., MacDonald, A. W., Sand, J. R. és mtsai*: Vulnerability to delusions over time in schizophrenia and affective disorders. *Schizophr. Bull.*, 1995, 21, 95–109.
- [18] *Schultz, S. K., Miller, D. D., Oliver, S. E. és mtsai*: The life course of schizophrenia: age and symptom dimensions. *Schizophr. Res.*, 1997, 23, 15–23.
- [19] *Appelbaum, P. S., Robbins, P. C., Vesselinov, R.*: Persistence and stability of delusions over time. *Compr. Psychiat.*, 2004, 45, 317–324.
- [20] *Mancievski, B., Keilp, J., Kurzon, M. és mtsai*: Lifelong course of positive and negative symptoms in chronically institutionalized patients with schizophrenia. *Psychopathology*, 2007, 40, 83–92.
- [21] *Gunduz-Bruce, H., Mcmeniman, M., Robinson, D. G. és mtsai*: Duration of untreated psychosis and time of treatment response for delusions and hallucinations. *Am. J. Psychiat.*, 2005, 162, 1966–1969.
- [22] *Lim, L. C., Tsoi, W. F.*: Suicide and schizophrenia in Singapore – a fifteen year follow-up study. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 1991, 20, 201–203.
- [23] *Jorgensen, P., Jensen, J.*: What predicts the persistence of delusional beliefs? *Psychopathology*, 1994, 27, 73–78.
- [24] *Fenton, W. S., McGlashan, T. H., Victor, B. J. és mtsai*: Symptoms, subtype and suicidality in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Am. J. Psychiat.*, 1997, 154, 199–204.
- [25] *Swanson, J. W., Schwartz, M. S., van Dorn, R. A. és mtsai*: A national study of violent behavior in persons with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiat.*, 2006, 63, 490–499.
- [26] *Pethő, B., Tolna, J., Farkas, M. és mtsai*: Twenty years follow-up of functional psychoses. *World Psychiatric Association: Curr. Opin. Psychiat.*, 1999, Suppl1:70.
- [27] *Pethő, B., Tolna, J., Tóth, Á. és mtsai*: Long-term follow-through investigations of functional psychotic patients diagnosed at the time of their index-psychoses according to Leonhard. In: *Progress in differentiated psychopathology*. Szerk.: Franzek, E., Ungvári, G., Rütther, E. és mtsai. International Wernicke-Kleist-Leonhard Society, Würzburg, 2000, 251–259.
- [28] *Pethő, B., Tolna, J., Tusnády, G. és mtsai*: Basic symptoms: A long-term follow-up. *Neurol. Psychiatr. Brain Res.*, 2001, 9, 191–196.
- [29] *Pethő, B., Tolna, J., Farkas, M. és mtsai*: Basic symptoms and morbid personality types: Subclinical dimension of endogenous psychoses. *Neurol. Psychiatr. Brain Res.*, 2005, 12, 29–38.
- [30] *Pethő, B., Tusnády, G., Vargha, A. és mtsai*: Validity of reliability: Comparison of inter-rater reliabilities of psychopathological symptoms. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 2007, 195, 606–613.
- [31] *Pethő, B., Tusnády, G., Tolna, J. és mtsai*: The predictive validity of the Leonhardian classification of endogenous psychoses: A 21–33 year follow-up of a prospective study “Budapest 2000”. *Eur. Arch. Psychiat. Clin. Neurosci.*, 2008, 258, 324–334.
- [32] *Tolna, J.*: The controlled 25- to 30-year follow-up investigation of endogenous psychoses. PhD thesis. Semmelweis University, Budapest, 2002.
- [33] *Rockland, L. H., Pollin, W.*: Quantification of psychiatric mental status. *Arch. Gen. Psychiat.*, 1965, 12, 23–28.
- [34] *Kay, S. R., Fiszbein, A., Opler, L. A.*: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 1987, 13, 261–276.
- [35] *Stram, D. O., Wei, L. J., Ware, J. H.*: Analysis of repeated ordered categorical outcomes with possibly missing observations and time dependent covariates. *J. Am. Stat. Assoc.*, 1988, 83, 631–637.
- [36] *Wolfinger, R. D., O’Connell, M.*: Generalized linear mixed models: a pseudo-likelihood approach. *J. Stat. Comput. Simul.*, 1998, 48, 233–243.
- [37] *Miettinen, O., Nurminen, M.*: Comparative analysis of two rates. *Stat. Med.*, 1985, 4, 213–226.
- [38] *Balázs J., Bitter I., Hideg K. és mtsai*: A MINI és a MINI Plusz kérdőívek magyar nyelvű változatának kidolgozása. *Psychiat. Hung.*, 1998, 13, 160–167.
- [39] *Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H. és mtsai*: The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiat.*, 1998, 59 (Suppl. 20), 22–33.
- [40] *Kirkpatrick, B., Buchanan, R. W., McKenney, P. D. és mtsai*: The schedule for the deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiat. Res.*, 1989, 30, 119–124.
- [41] *Kéri, S., Nagy, O., Kelemen, O. és mtsai*: Dissociation between medial temporal lobe and basal ganglia memory systems in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 2005, 77, 321–328.
- [42] *Strauss, E., Sherman, E. M. S., Spreen, O.*: *A Compendium of Neuropsychological Tests. Administration, Norms, and Commentary*. 3rd ed. Oxford University Press, Oxford, 2006.
- [43] *Eaton, W. W., Thara, R., Federman, B. és mtsai*: Structure and course of positive and negative symptoms in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiat.*, 1995, 52, 127–134.
- [44] *Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L. és mtsai*: Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophr. Bull.*, 2000, 26, 119–136.
- [45] *Munro, J. C., Russell, A. J., Murray, R. M. és mtsai*: IQ in childhood psychiatric attendees predicts outcome of later schizophrenia at 21-year follow-up. *Acta Psychiatr. Scand.*, 2002, 106, 139–142.
- [46] *Racenstein, J. M., Harrow, M., Reed, R. és mtsai*: The relationship between positive symptoms and instrumental work functioning in schizophrenia: a 10-year follow-up study. *Schizophr. Res.*, 2002, 56, 95–103.
- [47] *Thornicroft, G., Bebbington, P., Leff, J.*: Outcomes for long-term patients one year after discharge from a psychiatric hospital. *Psychiatr. Serv.*, 2005, 56, 1416–1422.
- [48] *Peralta, V., Cuesta, M. J., Zandío, M.*: Cycloid psychosis: An examination of the validity of the concept. *Curr. Psychiat. Rep.*, 2007, 9, 184–192.
- [49] *Farkas M., Pethő B., Gazdag G. és mtsai*: A téveszmék változása szkizofrén és cikloid betegeknél a Budapest 2000 projekt 25–30 éves utánkötéses vizsgálat alapján. *Psychiat Hung.*, 2003, 18, 312–319.
- [50] *Farkas M., Pethő B., Gazdag G. és mtsai*: A téveszmék és hallucinációk változása szkizofrén és cikloid betegeknél a Budapest 2000 projekt 25–30 éves utánkötéses vizsgálat alapján. *Psychiat Hung.*, 2003, 18, 320–323.

(Farkas Márta dr.,
Budapest, Balassa u. 6., 1083
e-mail: farkas@psych.sote.hu)