

Leczenie zaburzeń poznawczych – Święty Graal leczenia schizofrenii

Treatment of cognitive dysfunctions – the Holy Grail of schizophrenia treatment

**Marek Krzystanek¹, Katarzyna Piekarska-Bugiel¹, Artur Pałasz²,
Ewa Martyniak¹, Irena Krupka-Matuszczyk¹**

¹Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Zakład Histologii, Katedra Histologii i Embriologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

STRESZCZENIE

Zaburzenia poznawcze są objawem osiowym schizofrenii. Występują one już kilka lat przed ostrym epizodem choroby i utrzymują się przez resztę życia. Nawet leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji mają niepełną skuteczność w leczeniu schizofrenicznych dysfunkcji kognitywnych. W artykule omówiono mechanizm zaburzeń poznawczych w ujęciu teorii neurorozwojowej i glutaminergicznej. Przedstawiono również terapeutyczne implikacje naukowego modelu schizofrenii.

Słowa kluczowe: schizofrenia, zaburzenia poznawcze, hipoteza neurorozwojowa, hipoteza glutaminergiczna

ABSTRACT

Cognitive dysfunctions are the core symptom of schizophrenia. The cognitive dysfunctions are present many years before the first episode of the disease and continue for the rest of life. Even the second generation antipsychotics have the partial effectiveness in the treatment of schizophrenic cognitive dysfunctions. The article describes the mechanism of cognitive dysfunctions according to the neurodevelopmental and glutamatergic theories. The therapeutic implications of the scientific model of schizophrenia are presented, too.

Key words: schizophrenia, cognitive dysfunctions, neurocognitive hypothesis, glutamatergic hypothesis

NAJWAŻNIEJSZE

Pomimo leczenia farmakologicznego zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii utrzymują się przewlekłe. Jest to związane z postępującym charakterem procesu schizofrenicznego, niepełną współpracą pacjentów w leczeniu oraz nie do końca ustalonym patomechanizmem choroby.

HIGHLIGHTS

Cognitive dysfunctions in schizophrenia maintain despite of the pharmacological treatment. It is related to the progressive character of the schizophrenic process, imperfect compliance of patients and not fully recognized patomechanism of the disease.



Marek Krzystanek

*Dr hab. n. med.,
jest kierownikiem
Kliniki Rehabilitacji
Psychiatrycznej
Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego
w Katowicach.
Jego zainteresowania
zmierają w stronę
integracji podejścia
biologicznego
z psychologicznym
i holistycznym
podejścia do terapii
schizofrenii. Sam dla
siebie jest prototypem
nowoczesnego
psychiatry, który testuje
w praktyce klinicznej.*

WSTĘP

Świętym Graalem kliniki schizofrenii jest stworzenie profesjonalnego modelu powstawania i leczenia zaburzeń schizofrenicznych. Jak dotąd psychiatria nie wypracowała jednej, powszechnie akceptowanej teorii schizofrenii, która miałaby status modelu naukowego. Sytuacja ta jest elementem kryzysu współczesnej psychiatrii, a sama psychiatria w zasadzie kategoryzuje się jako przednauka. Schneiderowski model diagnozowania schizofrenii prowadzi do klinicznych paradoksów i nieścisłości. Przykładowo, łatwo wyobrazić sobie sytuację, kiedy czterech pacjentów będzie spełniać jeden z czterech różnych kryteriów osiowych i pomimo odmiennego obrazu klinicznego otrzymają tę samą diagnozę. Używane w praktyce klinicznej klasyfikacje psychiatryczne w schizofrenii (w ramach ICD i DSM) są objawowe i nie mają nic wspólnego z modelem naukowym choroby.

Jeśli przyjmiemy schneiderowskie założenia rozpoznawania zaburzeń schizofrenicznych na podstawie charakterystycznych, najczęściej występujących objawów psychopatologicznych, nasze zastrzeżenie wzbudzi nieobecność wśród kryteriów diagnostycznych zaburzeń poznawczych. W piątej wersji DSM zrezygnowano z wprowadzenia takiego kryterium, powołując się na niespecyficzność tych zaburzeń oraz niejednoznaczność wyników dotyczących typu zaburzeń poznawczych w schizofrenii. Jednak to właśnie zaburzenia poznawcze są najczęstszym objawem schizofrenii.

SCHIZOFRENIA HIPOFRONTALNA

Oslabienie funkcjonowania poznawczego występuje u 60–70% pacjentów schizofrenicznych [1]. Deficyty poznawcze w schizofrenii obejmują szybkość przetwarzania informacji, zaburzenia uwagi, mechanizmy pamięci, uczenie się słowne i wzrokowe, rozwiązywanie problemów oraz rozumienie słów [2, 3]. Iloraz inteligencji osób chorujących na schizofrenię jest zwykle o jedno odchylenie standardowe (lub średnio 15 punktów) niższy niż średnia populacyjna u osób zdrowych [4]. Współczesna wiedza na temat zaburzeń funkcji poznawczych w schizofrenii dowodzi, że powstają one kilka lat przed pierwszym epizodem schizofrenii i utrzymują się przez resztę życia na podobnym poziomie.

Liczne badania wskazują na przewlekłe i stabilne utrzymywanie się zaburzeń poznawczych pomimo leczenia schizofrenii. Przykładowo, w badaniu Klingberga i wsp. zmiany funkcjonowania poznawczego chorych na schizofrenię obserwowano przez 15 miesięcy (n = 151) i pomimo poprawy pamięci i uwagi, po wyleczeniu ostrego

epizodu funkcjonowanie kognitywne pacjentów nie wróciło do normy [5]. W badaniu Kurtza i wsp. wykazano utrzymujący się deficyt funkcjonowania poznawczego w schizofrenii [6]. Okres obserwacji w tym badaniu wynosił 10 lat, a grupa obejmowała 12 osób. Kolejna dziesięcioletnia obserwacja, Stirlinga i wsp., na dużej grupie 112 osób opisuje pogorszenie funkcjonowania poznawczego w schizofrenii, utrzymujące się na podobnym poziomie przez cały okres choroby [7]. Deficyt funkcji wykonawczych był obecny już od początku choroby i nie narastał przez kolejne 10–12 lat. Dziesięcioletnia obserwacja Hoffa i wsp. dowiodła, że deficyty poznawcze powstają już 3–4 lata przed pierwszą hospitalizacją i utrzymują się potem bez znaczącego pogorszenia przez cały czas choroby (n = 29) [8]. Podobnie, badanie Øie i wsp. dowodzi, że zaburzenia kognitywne u pacjentów ze schizofrenią (szczególnie w zakresie pamięci słownej, uwagi i szybkości przetwarzania informacji) utrzymują się pomimo leczenia trwającego 13 lat (n = 15) [9].

Wyniki własnych badań, przeprowadzonych na grupie 162 osób ze schizofrenią paranoidalną w stanie remisji symptomatycznej, chorujących średnio 19,3 roku, również wskazują na przewlekłe utrzymywanie się dysfunkcji poznawczych, pomimo skutecznego leczenia objawów wytwórczych i negatywnych [10]. Dodatkowo dowodzą one, iż poziom funkcjonowania poznawczego pacjentów nie jest związany z długością trwania choroby ani wiekiem zachorowania.

SCHIZOFRENIA LECZENIA DYSFUNKCJI POZNAWCZYCH

W piśmiennictwie medycznym znaleźć można setki prac dotyczących wyników leczenia funkcji poznawczych za pomocą neuroleptyków. Wyniki te, jak wspomniano, nie wnoszą jednoznacznych konkluzji co do prokognitywnej skuteczności leków przeciwpsychotycznych oraz przewagi neuroleptyków atypowych nad klasycznymi. Szczególnie interesujące jest przywołanie badań wykazujących skuteczność klasycznych neuroleptyków w leczeniu zaburzeń poznawczych w schizofrenii.

Przykładowo, duża metaanaliza 34 badań przeprowadzona przez Mishara i Goldberga wskazuje, że klasyczne neuroleptyki powodują łagodną lub umiarkowaną poprawę funkcji poznawczych w schizofrenii [11]. Keefe i wsp. wykazali, że olanzapina, podobnie jak haloperidol w małych dawkach (średnio 4 mg/24 h), jest skuteczna w poprawie fluencji słownej, funkcji motorycznych, pamięci operacyjnej, pamięci słownej i czujności [12]. Badanie było prowadzone przez 3 miesiące na grupie

167 osób i nie wykazało znamienych różnic między grupami. Kawai i wsp. wykazał, że zmniejszenie dawki neuroleptyku klasycznego wiąże się z poprawą funkcjonowania poznawczego pacjentów (n = 17) [13]. Z kolei badanie Hori i wsp. wskazuje na wyższą skuteczność neuroleptyków atypowych pod względem poprawy funkcji poznawczych pacjentów schizofrenicznych, szczególnie pamięci wzrokowej, opóźnionego przypominania oraz funkcji wykonawczych (n = 67) [14]. Zupełnie inne wyniki uzyskali Albus i wsp. [15]. Ich badanie wskazuje, że zarówno klasyczne, jak i atypowe neuroleptyki nie wpływają znacząco na deficyty neuropsychologiczne u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Wyjątkiem jest wpływ na fluencję słowną. Badanie go miało charakter prospektywny i zostało przeprowadzone na grupie 71 osób.

Niespójność wyników tych badań może mieć różne przyczyny. Jedną z nich jest dobór pacjentów. Schizofrenia to choroba postępująca i leczenie na różnych etapach jej rozwoju może przynosić różne efekty. Być może, tak jak wspomniano, zaburzenia poznawcze są związane z samym endogennym procesem schizofrenicznym, co może tłumaczyć stałe utrzymywanie się zaburzeń poznawczych pomimo leczenia lub ich niewielkie fluktuacje. Kolejnym wytłumaczeniem może być dramatycznie zła współpraca pacjentów w leczeniu schizofrenii. Poprawę współpracy przynosi stosowanie neuroleptyków w postaci długodziałających iniekcji (np. Olivarez i wsp. [16]).

Stosowanie długo działających iniekcji, najpewniej głównie dzięki stabilizacji stężenia leku w tkance mózgowej oraz braku przerw w jego przyjmowaniu, może przynieść poprawę przynajmniej niektórych funkcji poznawczych. W 2012 r. Suzuki i Gen opublikowali badanie otwarte, prowadzone na grupie 20 osób, u których wykazano, że zmiana długo działającej iniekcji haloperidolu na risperidon (n = 10) przynosi poprawę funkcjonowania poznawczego (badanie dwuletnie) [17]. Interesujące są również wyniki koreańskiej grupy badaczy, opublikowane w 2009 r. [18]. W badaniu tym 72 pacjentom z rozpoznaniem schizofrenii zmieniono leczenie z neuroleptyku doustnego na długo działającą iniekcję risperidonu. Badanie to, prowadzone przez 26 tygodni, wykazało, że poprawa współpracy w leczeniu powoduje poprawę niektórych funkcji poznawczych w schizofrenii.

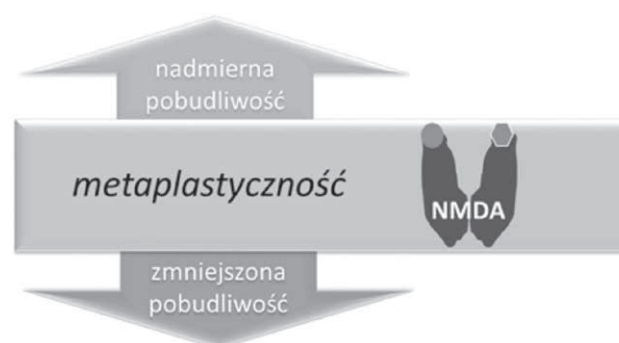
Podsumowując, zaburzenia poznawcze w schizofrenii utrzymują się przewlekłe, a leki przeciwpsychotyczne nie powodują pełnej poprawy funkcjonowania poznawczego pacjentów. Dlaczego tak się dzieje?

SCHIZOFRENIA NEURORÓZWOJOWA

Schizofrenia jest chorobą neurorozwojową, która rozpoczyna się w okresie formowania układu nerwowego w życiu płodowym. Koincydencja podatności genetycznej na zachorowanie na schizofrenię (czyli obecność u człowieka słabszych alleli genów związanych z rozwojem układu nerwowego) i różnorodnych zakłócających czynników środowiskowych może prowadzić do zachorowania. Pierwszy epizod schizofrenii przypada na okres zakończenia drugiej fazy dojrzewania układu nerwowego – procesu konkurencyjnej eliminacji synaps (*competitive elimination of synapses*). Odsłonięcie ostatecznej struktury mózgu, wynikającej z matrycy genetycznej, ujawnia różnorodne zakłócenia czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN), powstałe w wyniku zaburzeń neurorozwojowych.

Jak wspomniano, schizofrenia zaczyna się od zaburzeń poznawczych. Zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii są ściśle związane z zaburzeniami pracy układu glutaminergicznego. Kluczową rolę w tych zaburzeniach odgrywają receptory NMDA, mające podstawowe znaczenie dla przekazywania synaptycznego, procesów formowania synaps i funkcjonowania poznawczego. W schizofrenii receptory te są dysfunkcjonalne. Zaburzenia ich działania określa się jako zaburzenia metaplastyczności receptorów NMDA, co oznacza zaburzenia ich aktywacji (ryc. 1).

Rycina 1. Zaburzenia metaplastyczności receptorów NMDA prowadzą do zbyt łatwego i/lub zbyt trudnego wzbudzenia tych receptorów w wyniku działania ago- i/lub antagonistów receptora.



Utrudniona aktywacja dysfunkcjonalnych receptorów NMDA prowadzi do zaburzonego przetwarzania informacji w obwodach neuronalnych w szarej korze (szczególnie w korze przedczołowej) i w konsekwencji do zaburzeń poznawczych, a w szlaku korowo-prądkowio-

wo-wzgorzowo-korowym, poprzez zaburzenia działania interneuronów GABA – do odhamowania układów neuroprzekaznikowych (szczególnie dopaminergicznego) i w konsekwencji do objawów wytwórczych.

Z kolei zbyt łatwe wzbudzenie receptorów NMDA prowadzi do zjawiska ekscytotoksyczności i niszczenia neuronów. Zmniejszanie się objętości mózgu w wyniku toksycznego dla niego procesu schizofrenicznego prowadzi do pogarszającego się funkcjonowania poznawczego pacjentów i zmniejszenia liczby receptorów, a w konsekwencji – punktów uchwytu dla działania leków. Następstwem tego są coraz gorsza skuteczność kolejnych kuracji neuroleptycznych i zjawisko oporności na leczenie.

Zmniejszenie objętości mózgu w schizofrenii jest faktem klinicznym. Najnowsza metaanaliza 18 badań z lat 2002–2014 została przeprowadzona przez Vita i wsp. w 2015 r. na dużej grupie pacjentów (1155 pacjentów schizofrenicznych i 911 osób w grupie kontrolnej) [19]. Wynika z niej bezdyskusyjnie, że objętość mózgu osób leczonych z powodu schizofrenii maleje. Redukcja ta jest znacząco mniejsza w grupie osób leczonych neuroleptykami atypowymi, ale nadal zachodzi.

Redukcja objętości tkanki nerwowej w mózgu może być wynikiem endogennego procesu patogenetycznego, związanego z genetyczną podatnością na schizofrenię, jak również nasilenia i czasu trwania epizodów zaostrzeń i remisji oraz kumulacyjnej dawki leku przyjmowanego przez pacjenta [20]. Prewencja zaniku neuronów w mózgu ma podstawowe znaczenie dla funkcjonowania pacjentów schizofrenicznych.

Wśród leków przeciwpsychotycznych preferencyjne właściwości przeciwdziałania zanikom neuronów w OUN mają neuroleptyki atypowe. Leki te działają neuroprotekcyjnie. Modulują również funkcje receptorów NMDA, co może przeciwdziałać zjawisku ekscytotoksyczności.

PODSUMOWANIE

Jakie mamy obecnie możliwości leczenia schizofrenii, szczególnie zaburzeń poznawczych w schizofrenii? W celu zachowania dobrego funkcjonowania poznawczego w schizofrenii konieczne jest:

- zapobieganie epizodowi schizofrenii, zarówno pierwszemu, jak i jej nawrotom
- szybkie leczenie zaostrzenia psychozy
- celowane modulowanie czynności receptorów NMDA.

Te ambitne cele są możliwe do realizacji dzięki obecnej wiedzy. Kwas eikozapentaenowy jest skuteczny w zapobieganiu zarówno pierwszemu epizodowi schizofrenii, jak i jej nawrotom.

W zapobieganiu nawrotom konieczne jest regularne przyjmowanie neuroleptyku. Najlepszą formą optymalizacji współpracy w leczeniu farmakologicznym schizofrenii są iniekcje o przedłużonym działaniu.

Szybkie leczenie nawrotu jest potrzebne, by zapobiec ekscytotoksyczności niszczącej neurony i powodującej zmniejszenie objętości mózgu. W praktyce klinicznej do wczesnego leczenia konieczna jest współpraca pacjenta i jego opiekuna/rodziny. Metodą pracy jest tu edukacja pacjentów i rodzin na temat identyfikacji objawów prodromalnych i konieczności rozpoczęcia leczenia zaraz po wystąpieniu pierwszych objawów schizofrenii.

Wiadomo, że neuroleptyki same w sobie modulują zarówno strukturę, jak i funkcję receptorów NMDA. Skuteczne w tej modulacji jest również dodawanie do leczenia 2 g metyloglicyny (sarkozyny), co powoduje poprawę funkcjonowania poznawczego. Sarkozyna dodana do neuroleptyku poprawia jego skuteczność w stosunku do leczenia objawów wytwórczych i negatywnych. W przyszłości w leczeniu schizofrenii będą potrzebne nowe leki modulujące funkcje receptorów NMDA.

Na koniec warto wspomnieć, że do osiągnięcia dobrostanu poznawczego służą również metody alternatywne wobec leków psychotropowych. W protekcji OUN skuteczne są pozafarmakologiczne metody stymulowania neuroplastyczności, takie jak uczenie się, wysiłek fizyczny, aktywność duchowa, interakcje z ludźmi, pomoc innym i życzliwość oraz zachowania żartobliwe.

PIŚMIENICTWO

1. Rund BR, Sundet K, Asbjørnsen A et al. *Neuropsychological test profiles in schizophrenia and non-psychotic depression. Acta Psychiatr Scand* 2006; 113: 350-359.
2. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM et al. *Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. Schizophr Res* 2004; 72: 29-39.
3. Pratt JA, Winchester C, Egerton A et al. *Modelling prefrontal cortex deficits in schizophrenia: implications for treatment. Br J Pharmacol* 2008; 153 (suppl. 1): 465-470.

4. Kantrowitz JT, Javitt DC. Thinking glutamatergically: changing concepts of schizophrenia based upon changing neurochemical models. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2010; 4: 189-200.
5. Klingberg S, Wittorf A, Sickinger S et al. Course of cognitive functioning during the stabilization phase of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2008; 42: 259-267.
6. Kurtz MM. Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophr Res* 2005; 74: 15-26.
7. Stirling J, White C, Lewis S et al. Neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10-year follow-up of an epidemiological cohort. *Schizophr Res* 2003; 65: 75-86.
8. Hoff AL, Svetina C, Shields G et al. Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res* 2005; 78: 27-34.
9. Øie M, Sundet K, Rund BR. Neurocognitive decline in early-onset schizophrenia compared with ADHD and normal controls: evidence from a 13-year follow-up study. *Schizophr Bull* 2010; 36: 557-565.
10. Krzystanek M, Krupka-Matuszczyk I, Klasik A. Neurocognitive expression of hypofrontality in long term schizophrenia. W: Uehara T (red.) *Psychiatric disorders – trends and developments*. InTech, Rijeka 2011, 93-106.
11. Mishara AL, Goldberg TE. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 1013-1022.
12. Keefe RS, Seidman LJ, Christensen BK et al. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 985-995.
13. Kawai N, Yamakawa Y, Baba A et al. High-dose of multiple antipsychotics and cognitive function in schizophrenia: the effect of dose-reduction. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 1009-1014.
14. Hori H, Noguchi H, Hashimoto R et al. Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 86: 138-146.
15. Albus M, Hubmann W, Mohr F et al. Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia: results of a prospective 5-year follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256: 442-451.
16. Olivares JM, Peuskens J, Pecenek J et al, e-STAR Study Group. Long-term outcomes in patients with schizophrenia treated with risperidone long-acting injection or oral antipsychotics in Spain: results from the electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR). *Eur Psychiatry* 2009; 24: 287-296.
17. Suzuki H, Gen K. The influence of switching from haloperidol decanoate depot to risperidone long-acting injection on the clinical symptoms and cognitive function in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2012; 27: 470-475.
18. Kim SW, Shin IS, Kim JM et al. Effects of switching to long-acting injectable risperidone from oral atypical antipsychotics on cognitive function in patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24: 565-573.
19. Vita A, Luca P, Deste G et al. The effect of antipsychotic treatment on cortical gray matter changes in schizophrenia: does the class matter? A meta-analysis and meta-regression of longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry* 2015 (manuskrypt przyjęty do druku, udostępniony przez autora).
20. Andreasen NC, Liu D, Ziebell S et al. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 609-615.

Adres do korespondencji:

Marek Krzystanek
Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
40-553 Katowice, ul. Ziołowa 45
tel./faks: (32) 205-92-60
e-mail: krzystanekmarek@gmail.com